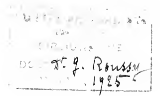
TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr GUSTAVE ROUSSY



PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1924

TITRES

—

TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en Médecine de la Faculté de Paris, 1907.
Lauréat de la Faculté de Médecine (Médaille d'argent), 1907.
Chef des Travaux de Physiologie pathologique aux Hautes Études (Collège de France), 1906-1908.
Préparateur d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine, 1908.
Chef des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine, 1908.
Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences, prix Lallemand), 1909.
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine, 1910.

TITRES HOSPITALIERS

Externe des Hôpitaux de Paris, 1899-1901.
Interne provisoire des Hôpitaux de Paris, 1901-1902.
Interne des Hôpitaux de Paris, 1902-1906.
Lauréat des Hôpitaux de Paris (prix de l'Internat, médaille d'argent, 1906).
Médecin en Chef de l'Hospice départemental Paul Brousse, 1913.

TITRES ET FONCTIONS MILITAIRES PENDANT LA GUERRE

Médecin Aide-Major de 1re cl. à l'Ambulance 16/12.
Médecin Chef du Centre neurologique de la Xe Armée.
Médecin Chef du Centre neurologique du Détachement de l'Armée de Lorraine.
Médecin Chef du Centre neurologique de la VIIe Région.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société de Biologie.
Membre de la Société de Neurologie de Paris.
Membre et Secrétaire général de l'Association française pour l'Etude du Cancer.
Membre de la Société anatomique.
Membre de la Société de Pathologie comparée.
Membre de la Société de Chimie biologique.
Membre de la Société oto-neuro-oculistique de Strasbourg.
Membre étranger de l'American Medical Association.
Membre associé de l'Association for the Study of Internal Secretions.
Membre associé de l'American Neurological Association.
Membre correspondant de l'Académie Royale de Turin.
Membre correspondant de l'Académie de Florence.
Membre correspondant de la Société médicale de Genève.

ENSEIGNEMENT

Direction et organisation des travaux pratiques d'Anatomie pathologique depuis 1908.

Cours pratique d'autopsie fait à l'Hôtel-Dieu (Semestre d'hiver 1908-1909 et 1909-1910).

Conférences d'Anatomie pathologique (semestre d'été), 1912, 1913 et 1914.

Cours de perfectionnement de technique neurologique (semestre d'été), 1912 et 1913.

Cours et démonstrations pratiques d'Anatomie pathologique aux étudiants militaires, Besançon 1917-1918.

Cours pratique d'Anatomie Pathologique appliqué à la Médecine et à la Chirurgie (Cours de perfectionnement ayant lieu chaque année en mai et octobre; 1920, 1921, 1922, 1923 et 1924).

Chargé du cours magistral d'Anatomie pathologique 1921-1922.

Conférences sur le Problème du Cancer (12 leçons), 1923.

Conférences sur le Cancer et le Diagnostic des Tumeurs (24 leçons), 1924.

OUVRAGES MÉDICAUX

I. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Technique des autopsies (en collaboration avec P. Ameuille). — 1 vol. de 432 pages, 137 fig., 4 planches hors texte. Doin, édit., Paris, 1909.

Les techniques anatomo-pathologiques du système nerveux (en collaboration avec J. Lhermitte). — 1 vol. de 255 pages. Masson et Cie, édit., Paris, 1914 (épuisé).

Travaux pratiques d'Anatomie pathologique en 14 séances (en collaboration avec I. Bertrand). — 1 vol. de 264 pages, 124 fig.; 3 éditions. Masson et Cie, édit., Paris, 1924. (Ce volume a été traduit en anglais par le professeur Mac Farland de Philadelphie.)

Diagnostic histologique des tumeurs (en collaboration avec R. Leroux). — 1 vol. de 352 pages, 192 fig. Masson et Cie, édit., Paris, 1921.

L'état actuel du problème du Cancer. — 1 vol. de 192 pages, 19 fig. Gauthier-Villars, édit. Paris, 1924.

II. — NEUROLOGIE DE GUERRE

Les psychonévroses de guerre (en collaboration avec J. Lhermitte). — 1 vol. de 184 pages. Masson et Cie, édit., Paris, 1917 (traduit en anglais).

Les blessures de la moelle et de la queue de cheval (en collaboration avec J. Lhermitte). — 1 vol. de 200 pages et 8 planches hors texte, 12 fig. Masson et Cie, édit., Paris, 1917.

Traitement des psychonévroses de guerre (en collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz). — 1 vol. de 193 pages, 11 fig. et 12 planches hors texte. Masson et Cie, édit., Paris, 1918-1919.

ARTICLES DIDACTIQUES

Article : SENSIBILITÉ ET CONVULSIONS *in La Pratique Neurologique*, publiée sous la direction du Professeur Pierre Marie. Masson et Cie, édit., 1911.

Article : LES TROUBLES SENSITIFS D'ORIGINE CÉRÉBRALE, *in Questions Neurologiques d'actualité* publiées sous la direction du professeur Pierre Marie, Masson et Cie, édit., 1921.

Article : NEUROLOGIE DE GUERRE (en collaboration avec J. Lhermitte), *in Traité de Pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée*, de E. Sergent, L. Ribadeau-Dumas, L. Babonneix. Maloine, édit., 1921.

Article : CANCER (en collaboration avec M. Wolf). Article de 400 pages, avec 148 fig., et 2 pl. en couleurs, *in Nouveau Traité de Médecine* de Roger, Widal, Teissier. Masson et C[ie], édit., Paris, 1922 (2[e] édition sous presse).

REVUES MÉDICALES

Annales de Médecine. Revue mensuelle fondée en 1914 par Bezançon, Bernard, Guillain, Labbé, Rist et Roussy.

Bulletins de l'Association française pour l'étude du cancer publiés depuis 1920, par G. Roussy et A. Herrenschmidt.

Annales d'Anatomie pathologique médico-chirurgicale. Revue bimensuelle fondée en 1924 par Cunéo, Grégoire, Lecène, Masson, Policard et Roussy.

MISSIONS SCIENTIFIQUES

Visite à quelques Instituts anatomo-pathologiques en Allemagne. Rapport à l'Académie de Médecine, et *Presse Médicale*, n° 5, 16 janvier 1909.

Avec mon Maître, le professeur Pierre Marie, j'ai été chargé par le Ministre de l'Instruction publique, d'une mission scientifique en Allemagne dans le but d'y étudier l'organisation de l'enseignement théorique et pratique de l'Anatomie pathologique.

A propos d'une mission scientifique aux États-Unis (avril-mai 1920). L'enseignement médical aux États-Unis; The National Board of Medical examiners. *Presse Médicale*, n[os] 91 et 92, décembre 1920.

La Faculté de Médecine de Paris m'a désigné, avec le docteur Desmarest, pour répondre à l'invitation du « National Board of Medical Examiners », des États-Unis. Le but de notre mission était de chercher à resserrer, sur le terrain scientifique, les liens contractés sur les champs de bataille durant la guerre entre les États-Unis et les Pays alliés.

INTRODUCTION

L'orientation générale de mes recherches scientifiques a été sans cesse guidée par deux idées directrices : l'une physio-pathologique, l'autre anatomo-clinique. Je les dois toutes deux à François-Franck, à Darier, à Dejerine, à Pierre Marie, qui furent mes maîtres, et qui m'ont appris à connaître les ressources de la médecine expérimentale, et la nécessité de la méthode dans l'interprétation des faits d'observation.

Dès le début de ma carrière scientifique, je fus pénétré de cette notion que l'Anatomie pathologique ne devait pas rester une science de morphologie pure; branche de la Pathologie et partant de la Biologie générale, elle relève des mêmes méthodes d'exploration, des mêmes procédés d'investigation. On ne saurait donc plus, suivant une doctrine encore en usage dans les pays soumis à l'influence germanique, considérer l'Anatomie pathologique comme l'expression d'une étude statique de l'organe malade « en soi ». A cette conception désuète, à laquelle d'ailleurs les critiques n'ont pas manqué, mieux vaut opposer celle de l'Anatomo-clinique, essentiellement dynamique, qui a guidé, depuis un siècle, l'évolution de la science médicale française. Les travaux que je résume dans cet exposé, portent tous l'empreinte de cette conviction.

C'est par la *Neurologie* que je suis venu à l'anatomie pathologique. Dans cette branche de la pathologie en effet, l'intensité des troubles fonctionnels présente un rapport presque constant avec le degré des lésions qui les provoquent et plus qu'en toute autre, l'anatomie pathologique est l'indispensable corollaire de la clinique.

Puis, au cours de mes travaux sur les *Glandes endocrines*, j'ai cherché à affirmer la liaison entre l'anatomie et la physiologie pathologique, en unissant

constamment l'expérimentation à l'étude clinique et histologique. Depuis près de vingt ans, je me suis attaché à l'étude des problèmes complexes posés par la physiologie normale ou pathologique de certaines glandes endocrines, tels que les syndromes thyroïdiens ou hypophysaires. J'ai pu ainsi contribuer, avec Jean Clunet, à établir le substratum anatomique de la maladie de Basedow, et j'ai montré, avec Jean Camus, la part qui revient à l'altération de certains centres nerveux, comme le tuber cinereum, dans les troubles attribués jusqu'alors à une lésion hypophysaire.

Enfin depuis la guerre, j'ai plus spécialement consacré mes efforts à l'étude du *Cancer*, en utilisant les ressources du Centre départemental anticancéreux de Villejuif, dont j'ai obtenu la création en 1921. Je me suis efforcé ainsi d'apporter une contribution personnelle à la lutte contre le cancer, au moment même où elle s'organisait en France.

L'étude du Problème du cancer est devenu en effet, un vaste champ d'investigations où les méthodes les plus perfectionnées de l'embryologie, de l'histophysiologie, de la chimie physique, concourent à la recherche des causes multiples qui peuvent troubler le fonctionnement normal des éléments cellulaires.

En résumé, c'est à l'Anatomie pathologique considérée comme branche de la Biologie générale, et contrôlée constamment par la méthode expérimentale que j'ai consacré la presque totalité de mes travaux, en restant toujours pénétré de cette notion essentielle qu'en Pathologie, comme en Biologie, l'étude de la « forme » ne saurait être séparée de celle de la « fonction ».

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I

SYSTÈME NERVEUX

NOYAUX GRIS CÉRÉBRAUX

La couche optique. Étude anatomique et physiologique. — *Thèse de Paris*, 1907.

Dans ma thèse inaugurale, j'ai poursuivi l'étude de la couche optique tant du point de vue de ses connexions anatomiques que de son rôle physiologique. Ces recherches ont été faites à l'appui de faits cliniques et expérimentaux personnels,

I. — ÉTUDE ANATOMIQUE

A. — PIÈCES EXPÉRIMENTALES. — Pour déterminer des foyers de destruction. chez l'animal, j'ai employé au début la méthode de Lo Monaco qui consiste à détruire la couche optique en l'abordant par sa face interne, à travers le corps calleux. Ce procédé qui provoque un traumatisme et des hémorragies considérables ne m'a donné que des insuccès. J'ai eu alors recours à la destruction par électrolyse bipolaire suivant la méthode de Sellier et Verger. Je me suis servi d'un appareil construit spécialement à cet effet, composé de deux aiguilles de platine iridié isolées au moyen d'un très fin manchon de verre, et laissant la pointe des aiguilles à découvert sur une longueur d'un millimètre et demi. Après avoir déterminé, chez l'animal, les points de repère sur la ligne médiane du crâne, il est facile, après trépanation, de faire pénétrer les

aiguilles jusqu'à la couche optique, en les enfonçant à une profondeur déterminée. J'ai opéré par cette méthode un certain nombre de chiens, de chats et de singes, et j'ai pu en conserver en vie assez longtemps, pour pouvoir faire ensuite l'étude microscopique des pièces sur coupes sériées par la méthode de Marchi. Cette étude m'a permis de suivre le trajet des fibres qui prennent origine dans le thalamus pour irradier dans les différentes parties de l'encéphale, du mésencéphale et du rhombencéphale : *fibres thalamofuges.*

L'étude du singe, chez lequel j'ai réussi à produire un foyer de destruction de la couche optique, sans participation de la capsule interne ni de la région sous-optique,



Fig. 1. — Coupe sagittale d'une tête de singe montrant le trajet suivi par les aiguilles.

est tout particulièrement intéressante à cet égard. Elle a permis d'établir nettement l'existence, chez cet animal, de fibres *thalamofuges ascendantes et descendantes.* Celle des chats, — quoique moins démonstrative, puisque la lésion primitive thalamique y est moins bien localisée, — m'a amené cependant aux mêmes résultats, après comparaison de ces cas avec celui du singe et avec ceux publiés par Probst. Voici, résumés, les résultats de ces recherches.

La couche optique est le centre d'origine d'un grand nombre de fibres qui prennent naissance dans les cellules ganglionnaires de ce noyau pour irradier dans les différentes parties des centres nerveux.

Connexions avec la corticalité. — De beaucoup les plus nombreuses sont les fibres ascendantes corticipètes, *fibres thalamo-corticales,* qui forment avec les fibres thalamopètes, *cortico-thalamiques,* la couronne rayonnante thalamique.

Parmi ces fibres thalamo-corticales, on peut distinguer :

1° Des radiations thalamo-corticales antérieures ou frontales, qui proviennent surtout des noyaux antérieur et interne de la couche optique, et passent par les lames médullaires antérieure et interne, et par le stratum zonale; elles gagnent le segment antérieur de la capsule interne, parcourent la substance blanche du lobe frontal et vont s'épanouir dans les circonvolutions frontales; quelques-

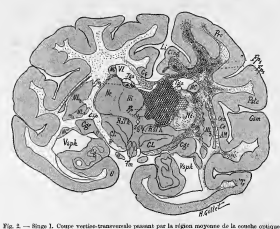


Fig. 2. — Singe 1. Coupe vertico-transversale passant par la région moyenne de la couche optique.

Lésion principale. — Le foyer primitif principal (Fp) occupe ici les noyaux interne et antérieur de *la couche optique droite* qu'il détruit entièrement, en empiétant en bas sur le centre médian de Luys. En dehors, il lèse la partie interne du noyau externe; en bas, il s'arrête au niveau de la région sous-optique, bien au-dessus de la capsule du noyau rouge; en dedans, il intéresse la commissure molle, en empiétant un peu sur le thalamus gauche, dont il détruit la partie la plus interne du noyau interne; enfin en haut, il sectionne la partie droite du pilier antérieur du trigone, le corps calleux et enfin la partie inférieure de la 1re circonvolution limbique.

Dégénérations. — Du foyer primitif principal (Fp), partent de nombreuses fibres dégénérées, qui traversent le noyau externe de la couche optique droite (Ne), la zone réticulée (Zr) et se rendent dans le segment postérieur de la capsule interne (Cip). De là, un certain nombre de ces fibres prennent un trajet ascendant pour gagner la couronne rayonnante et irradier dans les circonvolutions (*fibres thalamo-corticales*). — La section du corps calleux a déterminé la dégénérescence des fibres calleuses qui vont irradier à droite des circonvolutions pré- et post-centrales, en se mélangeant aux fibres précédemment décrites. Un certain nombre de ces fibres calleuses traversent la ligne médiane, pour aller s'épanouir dans la substance blanche de l'hémisphère gauche.

unes, en passant au-dessous de la commissure antérieure, se rendent dans les circonvolutions olfactives.

2° Des radiations thalamo-corticales moyennes, fronto-pariétales, qui suivent une direction transversale, se dirigent en dehors et entrent dans la constitution de la lame médullaire externe et de la zone grillagée. Elles pénètrent

ensuite dans la capsule interne et gagnent, par un trajet ascendant, le pied de la couronne rayonnante et les circonvolutions centrales périrolandiques; ces fibres proviennent surtout du noyau externe de la couche optique.

3° Des radiations thalamo-corticales inférieures, temporo-occipitales, qui partent des régions inférieure, interne et postérieure de la couche optique. Celles qui viennent de l'extrémité antérieure et inférieure du thalamus vont se réunir aux fibres thalamopètes qui forment le pédoncule inféro-interne du tha-

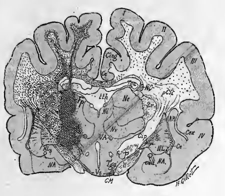


Fig. 3. — Chat 1. Coupe vertico-tranversale passant par la région thalamique moyenne.

Lésion. — Le foyer de destruction présente dans l'hémisphère gauche une forme allongée dans le sens vertical, depuis la base de la 1re circonvolution en haut, jusqu'au niveau de la bandelette optique en bas. Ce foyer occupe, sous une forme linéaire, la 1re circonvolution dont il détruit la substance blanche; il sectionne le corps calleux et le trigone dans leur partie externe, une grande partie du noyau externe et du noyau ventral du thalamus, ainsi que la partie interne de la couche grillagée. En bas, il vient couper la partie inférieure du segment postérieur de la capsule interne et le pied du pédoncule, en empiétant un peu sur la pointe du globus pallidus;

Dégénérations. — *Hémisphère gauche* : 1° des fibres radiaires du noyau externe (Ne) et de la zone réticulée (Zr). 2° de la capsule interne (Cip); 3° des fibres radiées et des lames médullaires interne et externe du noyau lenticulaire (NL); 4° de la capsule externe (Ce); 5° des fibres de la couronne rayonnante; 6° du corps calleux (Cc) et du cingulum (Cing.); 7° du trigone (Tg) aux confins du foyer primitif; 8° du faisceau de Vic-d'Azyr (VA); 9° et enfin de la bandelette optique (II).

lamus; comme ces dernières, on les voit passer en arrière, entre le pilier postérieur du trigone et le faisceau de Vicq d'Azyr, contourner l'anse du noyau lenticulaire, pour se rendre dans les circonvolutions temporales.

4° Des radiations thalamo-corticales postérieures, qui viennent de l'extrémité postérieure de la couche optique et principalement du pulvinar on les retrouve plus loin dans les segments rétro-lenticulaire et sous-lenticulaire de la capsule

interne, puis dans les couches sagittales (externe et interne) du lobe temporo-occipital et que l'on voit enfin irradier dans les différentes circonvolutions temporo-occipitales.

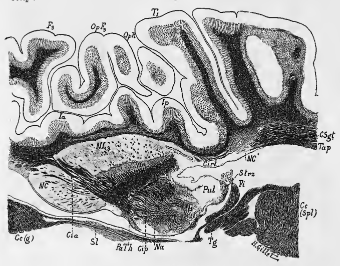


Fig. 4. — Cas Jossaume. Coupe horizontale microscopique, passant par la partie supérieure des noyaux gris centraux, et par le trou de Monro (Coloration au Weigert-Pal).

Le foyer de destruction occupe la partie postérieure de la couche optique, dont il détruit tout le tiers postérieur du noyau externe; en dedans, il empiète sur le pulvinar; en dehors, il sectionne la partie postérieure du segment postérieur et le segment rétro-lenticulaire de la capsule interne, et pousse une pointe dans la partie postérieure du noyau lenticulaire. Le noyau antérieur et le noyau interne du thalamus ne sont pas intéressés par la lésion.

Connexions avec le corps strié. — L'abondance et la densité des fibres dégénérées dans le globus pallidus m'ont également conduit à admettre l'existence de *fibres thalamo-striées.*

Connexions avec le mésencéphale et le rhombencéphale. — Les fibres thalamofuges descendant dans le cerveau moyen et dans le rhombencéphale, que l'on peut suivre à la suite de destruction expérimentale de la couche optique, sont beaucoup moins nombreuses et surtout plus courtes que les fibres ascendantes.

J'ai pu, dans un cas, les suivre plus loin qu'on ne l'avait fait jusqu'ici et montré qu'il existait des *fibres thalamo-rubriques* qui, par les faisceaux thalamique, lenticulaire et le champ de Forel, gagnaient la capsule du noyau rouge.

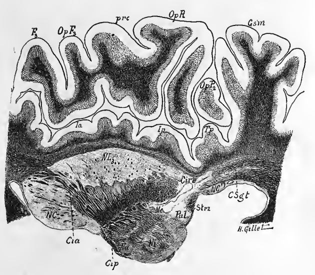


Fig. 5. — Cas Hudry. Coupe horizontale microscopique passant par la partie supérieure des noyaux gris centraux et la région du trou de Monro (Coloration au Weigert-Pal-cochenille).

Le foyer de destruction occupe la partie postérieure et externe de la couche optique, dont il détruit le tiers postérieur du noyau externe; il empiète légèrement en dedans sur le pulvinar, mais s'étend surtout, en arrière, sous une forme allongée, et vient sectionner les segments postérieur et rétro-lenticulaire de la capsule interne, en effleurant la queue du noyau caudé. En dehors enfin, il pousse un prolongement qui lèse la partie postérieure du noyau lenticulaire et pénètre dans la partie postérieure de la capsule externe et de l'avant-mur. A ce niveau, il rejoint un petit noyau secondaire, lacunaire, situé dans la capsule externe, à la limite externe du noyau lenticulaire. — Le noyau antérieur et le noyau interne du thalamus ne sont pas intéressés par la lésion.

J'ai d'autre part établi nettement l'existence de *fibres thalamofuges* descendant *dans le Reil médian*, jusqu'à la partie inférieure de la protubérance.

Des fibres thalamo-réticulées enfin existaient dans un de mes cas, mais en très petit nombre.

Connexions avec la moelle. — Les faits expérimentaux que j'ai étudiés, n'ont pas mis en évidence des fibres thalamofuges mettant en relation la couche optique et la moelle épinière.

B. — *Pièces humaines.* — Dans le laboratoire de mon regretté Maître Dejerine, j'ai pu étudier, sur coupes microscopiques sériées, trois cas de lésions thalamiques au moyen de la méthode de Weigert-Pal et un quatrième au moyen de la méthode de Marchi.

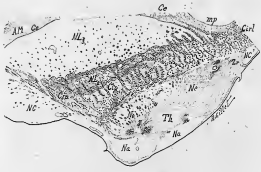


Fig. 6. — Cas Kaiser. Coupe passant par la partie supérieure de la couche optique. (Méthode de Marchi.)

On voit sur cette coupe quelques amas de corps granuleux dans le thalamus, représentant les derniers vestiges du foyer primitif. A remarquer la dégénération des fibres qui partent de la face externe de la couche optique (*fibres thalamo-corticales*), qui traversent le segment postérieur de la capsule interne et dont quelques-unes se poursuivent jusque dans les fibres radiées du noyau lenticulaire. En arrière, dans le segment rétro-lenticulaire de la capsule interne (Cirl) et dans la capsule externe (Ce), il existe également des fibres dégénérées qui proviennent vraisemblablement, en partie du moins, du foyer postérieur corticel de l'hémisphère.

Dans les trois premiers cas (Jossaume, Hudry et Thalman), j'ai pu topographier avec précision, pour chacun d'eux, le siège et l'étendue du foyer primitif et les dégénérations secondaires provoquées, soit au-dessus, soit au-dessous. Cette étude nous a permis de déterminer le siège de la lésion centrale susceptible de donner le tableau clinique d'un syndrome nouveau, que nous avons appelé avec M. Dejerine : le *syndrome thalamique.*

Cette lésion occupe la partie postérieure de la couche optique; elle détruit, sur une plus ou moins grande hauteur, *le tiers postérieur du noyau externe, une partie du noyau interne, du centre médian et du pulvinar*, et n'intéresse qu'un petit nombre des fibres du segment postérieur de la capsule interne.

Dans la quatrième observation (cas Kaiser), les coupes ont été traitées par la méthode de Weigert-Pal pour l'étude de la localisation du foyer et par la méthode de Marchi pour les dégénérations secondaires.

Ce cas présente un intérêt capital pour la thèse que nous avons soutenue; il est en outre des plus instructifs pour l'étude du trajet protubérantiel et bulbaire des faisceaux lésés dans la calotte pédonculaire. C'est, en effet, la première fois qu'on a pu étudier chez l'*homme*, et à l'aide de la méthode de Marchi, un foyer confiné au thalamus et à la calotte pédonculaire, *sans lésion concomitante de la capsule interne*. Il nous a montré :

1° *Au point de vue anatomique, l'existence de fibres thalamo-corticales, que nous sommes le premier à avoir pu suivre, chez l'homme, par la méthode de Marchi, de la couche optique jusqu'à leur épanouissement dans la corticalité.*

2° *Au point de vue clinique, que l'hémianesthésie de cause cérébrale peut être produite par un foyer confiné au thalamus et à la calotte pédonculaire, sans lésion concomitante du segment postérieur de la capsule interne.*

II. — Étude physiologique

Au moyen de la méthode expérimentale, contrôlée par l'étude anatomique sur coupes sériées, j'ai apporté, je crois, un peu de lumière dans la question encore si obscure du rôle joué par la couche optique.

En comparant les lésions produites avec les résultats physiologiques obtenus, j'ai pu faire le départ des symptômes relevant directement de la lésion du thalamus et de ceux résultant de l'atteinte des organes de voisinage. J'ai pu ainsi observer chez mes animaux, les troubles suivants :

1° *des mouvements de manège*;

2° *des troubles de la sensibilité superficielle et profonde* avec perte de la notion de position des membres;

3° *de l'hémianopsie*;

4° *des troubles de l'ouïe.*

1° *Les mouvements de manège* sont constants et toujours précoces; très prononcés au début, ils s'atténuent rapidement pour disparaître au bout de quatre à cinq semaines.

Le mouvement de rotation est toujours dirigé du côté de la lésion, qui siège constamment dans la partie postérieure du thalamus; ces faits viennent absolument à l'encontre de l'opinion de Schiff pour qui les mouvements de manège seraient dirigés du côté de la lésion dans les destructions des trois quarts antérieurs de la couche optique, alors qu'ils se feraient du côté opposé dans les lésions postérieures.

J'ai montré que ces troubles de déséquilibration motrice relevaient, chez mes animaux, *non pas de la lésion thalamique, mais bien de la lésion concomitante du pédoncule cérébral. Leur intensité et leur durée étaient proportionnelles à l'étendue de la lésion pédonculaire et sans rapports avec celle de la couche optique.*



Fig. 7. — Mouvements de manège à gauche par suite d'une lésion de la couche optique gauche. La direction du mouvement de rotation se fait du côté de la lésion.





Fig. 8. — Troubles de la notion de position des membres chez le chat. L'animal laisse pendante le long d'une table sa patte antérieure ou postérieure, quoiqu'il ne soit nullement paralysé de ce côté. Un animal sain, au contraire, retire toujours sa patte au bout de quelques secondes.

2° ***Troubles de la sensibilité.*** — J'ai observé, chez différents animaux, des troubles sensitifs de modalités diverses, intéressant les sensibilités superficielles et profondes, et j'ai insisté sur la difficulté de telles recherches, qui ne peuvent être faites que chez des animaux supérieurs, en particulier chez le singe.

A. Sensibilité superficielle. — Dans aucun cas je n'ai observé d'anesthésie ou d'analgésie absolue, comparable à celles qu'on rencontre chez l'animal à la suite d'hémisection médullaire par exemple, mais bien de l'hypoesthésie, de l'hypoanalgésie, de l'hypothermoanesthésie.

Un de mes singes présentait en outre des signes de déficit dans l'interprétation qualitative des impressions périphériques; phénomènes de paresthésie absolument comparables à ceux que l'on observe chez les malades atteints de lésions de la couche optique.

B. Sensibilité profonde. — L'atteinte de la sensibilité profonde était manifeste dans plusieurs de mes cas expérimentaux, et caractérisée par une perte de la notion de position des membres, révélant l'altération du sens musculaire Je la recherchai chez l'animal en plaçant un membre ou un segment de membre dans une position anormale, position que l'animal ne donnerait pas spontanément à ce membre. On peut ainsi constater que cette attitude ne révèle pas d'évocations corticales ou psychiques, puisque l'animal ne modifie pas instantanément, et même quelquefois pas du tout, la position imprimée à son membre, quoiqu'il ne soit pas paralysé, comme il le fait du côté sain. On est donc bien en droit de parler ici d'atteinte du sens musculaire, de perte de la notion de position des membres.

La perte du sens musculaire se manifeste encore dans les mouvements de la marche où, sans pouvoir parler ici d'ataxie, on peut dire cependant qu'il existait de la maladresse, de l'inaptitude fonctionnelle. Un de mes chats butait parfois en marchant, ou bien laissait sa patte postérieure plus longtemps sur le sol dans le pas, quoiqu'il ne fût pas paralysé de ce côté. Chez le singe cette inaptitude fonctionnelle fut tout particulièrement évidente au niveau du membre supérieur gauche, et facilement appréciable, grâce à la perfectibilité motrice des membres supérieurs chez cet animal.

C. Sens stéréognostique. — J'ai pu enfin réaliser expérimentalement chez le singe la perte du sens dit « stéréognostique », ce qui n'avait pas, à notre connaissance, été fait jusqu'ici.

L'étude anatomique m'a montré que les troubles sensitifs observés chez ces animaux, relèvent soit de la lésion thalamique, soit de la lésion de la calotte pédonculaire. Dans un cas où la calotte est épargnée par le foyer primitif, il est évident que l'hémianesthésie dépend de la lésion thalamique. Ceci montre donc que chez l'animal, *l'hémianesthésie peut être provoquée par une lésion de la couche optique, avec ou sans participation de la calotte pédonculaire, mais avec intégrité de la capsule interne.*

3° *L'hémianopsie* homonyme, toujours opposée au côté de la lésion, s'explique facilement, soit par la lésion de la bandelette optique et du corps genouillé externe, soit par celle du tubercule quadrijumeau antérieur, soit enfin par la lésion thalamique postérieure, qui sectionne les connexions de la couche optique avec la sphère visuelle corticale.

4° *Troubles auditifs.* — La diminution de l'acuité auditive qui fut nette chez le singe, mais légère et douteuse chez un chat est difficile à expliquer. Il est

probable que ces troubles dépendent des lésions quadrigéminales ou de celles de la calotte sectionnant des fibres de la voie acoustique.

Les lésions expérimentales de la couche optique, faites suivant la méthode que j'ai employée, ne provoquent : ni *troubles paralytiques*, ni *contractures*, ni *convulsions*, ni *phénomènes d'excitation cérébrale*, ni *troubles de l'expression mimique*, ni *troubles sphinctériens*, contrairement à l'opinion soutenue par certains auteurs.

A noter enfin le peu de durée relative de tous les phénomènes observés chez les animaux après les destructions expérimentales de la couche optique; ces phénomènes disparaissent au bout d'un mois.

Deux nouveaux cas de lésions de la couche optique suivis d'autopsie. Syndrome thalamique pur et syndrome thalamique mixte. *Revue Neurologique*, n° 6, 30 mars 1909, p. 301.

Ces deux observations m'ont permis d'opposer le *syndrome thalamique pur* et le *syndrome thalamique mixte*.

Chez un premier malade qui avait présenté un *syndrome thalamique* pur, l'autopsie révéla dans l'hémisphère droit, une lésion de la couche optique intéressant le tiers postérieur du noyau externe, une partie du noyau interne et une petite portion du segment postérieur de la capsule interne.

Chez un second malade, il existait, outre des troubles sensitifs subjectifs et objectifs, une hémiplégie progressive, spasmodique dès le début, et évoluant par attaques successives : en somme une forme plus complexe du syndrome et que j'ai proposé d'appeler : *syndrome thalamique mixte*. L'autopsie révéla ici un foyer placé dans la même région que dans le cas précédent mais plus irrégulier et plus étendu du côté du segment postérieur de la capsule interne.

La forme thalamo-striée du syndrome thalamique. — A propos de deux cas de syndrome thalamique. Origine striée probable de certains troubles moteurs associés : athétose, syntonie d'automatisme, hypertonie fonctionnelle. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, n° 6, juin 1921, p. 737.

Hémorragie de la couche optique (Autopsie). *Revue Neurologique*, n° 24, 30 décembre 1905, p. 1227.

LOCALISATIONS MOTRICES CORTICALES

I. — **Un cas de sclérose latérale amyotrophique avec dégénération de la voie pyramidale suivie au Marchi de la moelle jusqu'au cortex.** En collaboration avec Rossi. *Revue Neurologique*, n° 9, 15 mai 1906, p. 393.

II. — **Contribution anatomo-pathologique à l'étude des localisations motrices corticales.** A propos de trois cas de sclérose latérale amyotrophique avec dégénération de la voie pyramidale suivie au Marchi de la moelle au cortex. En collaboration avec Rossi. *XVIIe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes*, Genève-Lausanne, 1er-6 août 1907, in *Revue Neurologique*, n° 16, 30 août 1907, p. 904.

III. — **Étude anatomique d'un quatrième cas de sclérose latérale amyotrophique.** A propos des localisations motrices corticales. En collaboration avec Rossi. *Revue Neurologique*, n° 11, 15 juin 1909, p. 677.

On admettait jusqu'à ces dernières années comme une donnée classique et définitivement acquise, que la zone motrice corticale occupe chez l'homme et chez le singe la région rolandique, à savoir les circonvolutions frontale et pariétale ascendantes, le lobule paracentral et peut-être aussi le pied d'insertion des trois circonvolutions frontales. Grünbaum et Sherrington (1901), au moyen de la faradisation unipolaire, ont montré que la zone excitable (motrice) chez le singe anthropoïde ne s'étend pas en arrière du sillon de Rolando, c'est-à-dire que la pariétale ascendante ne fait pas partie de la zone motrice corticale. Ces résultats ont été confirmés, chez le singe et chez l'homme, par plusieurs auteurs. En outre, des recherches histologiques récentes, sont venues appuyer ces résultats expérimentaux en montrant qu'il existe des différences cytologiques notables entre les deux circonvolutions rolandiques.

L'étude de la distribution des lésions dans la sclérose latérale amyotrophique — affection uniquement systématisée au neurone moteur — peut fournir des éléments susceptibles de servir à l'étude des localisations corticales. Ces recherches nous ont paru d'autant plus intéressantes que les cas étudiés jusqu'alors par la méthode de Marchi étaient fort rares.

Cette étude nous a décelé des lésions toujours semblables à elles-mêmes et qui peuvent se résumer comme suit :

1° Dégénération du neurone moteur central que l'on suit au Marchi et au Pal,

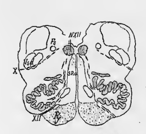


Fig. 9. — Bulbe (région olivaire).

Dégénération des pyramides (*Py*), des fibres de l'hypoglosse (XII) et du pneumogastrique (X); quelques fibres dégénérées dans le faisceau longitudinal postérieur.

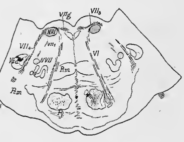


Fig. 10. — Protubérance.

Dégénération des fibres pyramidales (*Py*) et des différentes portions du nerf facial, portion ascendante (VII_1), genou (VII_2), portion horizontale (VII_3) et descendante (VII_4).

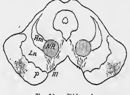


Fig. 11. — Pédoncule.

Les fibres pyramidales dégénérées occupent le tiers moyen du pied du pédoncule.

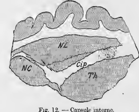


Fig. 12. — Capsule interne.

Les fibres dégénérées pyramidales sont placées dans le tiers postérieur du segment postérieur.

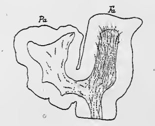


Fig. 13. — Circonvolutions rolandiques.

Les fibres dégénérées sont très abondantes dans la frontale ascendante (*Fa*) et très rares dans la pariétale ascendante (*Pa*).

depuis le cortex jusque dans la moelle, à travers la capsule interne, le pédoncule, la protubérance et le bulbe;

2° Dégénération des fibres radiculaires des nerfs suivants : trijumeau moteur, facial, glosso-pharyngien, pneumogastrique, spinal et hypoglosse, et lésions atrophiques de leurs noyaux respectifs;

3° Dégénération légère du faisceau longitudinal postérieur;

4° Au niveau de la moelle : dégénération des faisceaux pyramidaux directs et croisés; intégrité des faisceaux cérébelleux directs et de Gowers; dégénération diffuse et légère du reste du cordon antéro-latéral.

5° Atrophie des cellules des cornes antérieures et dégénération des fibres radiculaires antérieures intra-spinales et des racines antérieures.

6° Au niveau de la corticalité, dans *Fa* : dégénération évidente des fibres de projection, plus légère des fibres du système transversal, avec altérations cellulaires accusées, portant surtout sur les grandes cellules pyramidales et sur les cellules de Betz. Dans *Pa*, quelques rares fibres dégénérées au Marchi; cellules intactes.

Dans tous les cas, l'étude de la topographie des lésions corticales (des fibres et des cellules) montre qu'il existe entre *Fa* et *Pa* un contraste des plus frappants, puisque on note, dans *Fa* : dégénération des fibres radiaires très nette au Marchi, plus légère, mais évidente au Pal; altérations cellulaires (grandes cellules pyramidales et cellules géantes de Betz); — dans *Pa* au contraire, aspect tout à fait normal des fibres, par la méthode de Pal; pas de lésion cellulaire; présence de quelques très rares fibres radiaires dégénérées, décelables seulement par la méthode de Marchi.

Dans une de nos observations particulièrement favorable pour cette étude, il n'existait de lésions dégénératives que dans F_1 et F_2, et seulement à leur partie tout à fait postérieure, alors que le reste de ces circonvolutions, que la IIIe frontale dans son ensemble en étaient complètement dépourvues, ainsi que P_1, P_2 et le Gsm.

Les déductions qui ressortent logiquement de l'étude de nos observations de sclérose latérale amyotrophique, prennent plus de valeur si on les met en parallèle, non seulement avec les résultats des expériences de Sherrington et Grünbaum, mais aussi avec un certain nombre de faits et de considérations d'ordre expérimental, anatomo-clinique, histologique, qui tendent à appuyer les données de ces deux auteurs.

1° *Du point de vue expérimental* en effet, l'excitation ou l'ablation chez le singe, l'excitation électrique du cortex chez l'homme au cours de la trépanation avaient permis à différents auteurs de localiser la zone motrice uniquement dans *Fa*.

2° *Du point de vue anatomo-clinique*, les résultats de l'expérimentation ne trouvaient guère ici confirmation; l'étude des lésions en foyer parlait plutôt en faveur d'une égale participation de *Fa* et *Pa*; Sherrington cependant, critiquant

ces conclusions, a montré combien elles étaient spécieuses et qu'en réalité il était exceptionnel qu'une lésion de l'une des deux circonvolutions rolandiques n'intéressât pas dans la profondeur des fibres appartenant à la circonvolution voisine.

3° *Du point de vue histologique* enfin, la différence architecturale paraît opposer les deux zones pré et rétro-rolandiques. Les travaux de Kolsner (1901), de Browmann (1903), de Campbell (1905) montrant la présence de cellules de Betz, l'absence de couche granuleuse, qui différencient *Fa* de *Pa*, tant chez l'homme que chez les anthropoïdes, l'étude par la méthode de Flechsig de la myélinisation, dissemblable dans l'une et l'autre, semblait donner à ces deux circonvolutions rolandiques une valeur différente.

Notre étude des dégénérations dans la sclérose latérale amyotrophique aboutit à de semblables conclusions; elle est venue apporter une contribution importante à la question des localisations corticales, en montrant que *Fa est la circonvolution motrice par excellence*, que les parties antérieures du lobe paracentral et de l'opercule rolandique ainsi que le pied de F_1 et F_2 participent également à la zone motrice. Cependant les quelques fibres radiaires dégénérées qu'on retrouve au niveau de *Pa*, obligent à faire quelques réserves en faveur d'une certaine participation de la pariétale ascendante à la zone motrice.

Sur les troubles comparatifs de la destruction de la frontale et de la pariétale ascendantes chez le singe. Travaux de la Station physiologique de Boulogne-sur-Seine (Annexe du Collège de France), 1906-1907.

Cette étude d'ordre expérimental vient confirmer entièrement les recherches d'ordre histo-pathologique que j'ai exposées ci-dessus :

1° Chez un premier singe, l'ablation de la plus grande partie de la frontale ascendante a déterminé une hémiplégie motrice très prononcée, s'accompagnant de contracture;

2° Chez un deuxième singe, une lésion de la pariétale ascendante fut suivie de l'absence de troubles paralytiques nets, avec présence de légers troubles de la sensibilité d'un côté du corps et, du même côté, de l'inaptitude fonctionnelle et une légère diminution de la force musculaire.

Ces expériences montrent que, chez le singe, une lésion de la frontale ascendante détermine une hémiplégie motrice pure (sans troubles sensitifs), alors qu'une lésion de la pariétale ascendante provoque des troubles sensitifs, avec de très légers troubles moteurs.

Un cas d'épilepsie jacksonienne par encéphalite traumatique. En collaboration avec L. Cornil et Villandre. *Revue Neurologique,* 1920, nº 3, p. 269.

Cette observation anatomo-clinique apporte une contribution à l'étude des formes tardives de l'épilepsie traumatique.

L'examen anatomique de l'encéphale d'un homme, qui présenta deux ans après un violent traumatisme de la région pariéto-temporale droite, des crises jacksoniennes sensitivo-motrices de l'hémiface, avec déviation conjuguée de la tête et des yeux, nous a révélé l'existence d'un foyer d'encéphalite de la grosseur d'une noisette siégeant au niveau de la partie moyenne et inférieure de la pariétale ascendante.

Autopsie d'un cas de déviation en sens opposé de la tête et des yeux. En collaboration avec Gauckler. *Revue Neurologique,* nº 14, 30 juillet 1904, p. 763.

Autopsie d'un cas d'hémiplégie avec déviation conjuguée de la tête et des yeux chez une aveugle de naissance. En collaboration avec le professeur Dejerine. *Revue Neurologique,* nº 3, 15 février 1905, p. 161.

PÉDONCULES CÉRÉBRAUX ET CÉRÉBELLEUX

Étude des dégénérescences secondaires descendantes de la formation réticulée, chez l'homme, consécutives aux lésions en foyer de la calotte pédonculaire. Bras des tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs et fibres de la voie acoustique centrale en connexion avec le noyau supérieur du Reil latéral. Faisceau longitudinal postérieur. Faisceau central de la calotte. Fibres croisées internes de la formation réticulée. Voie centrale du trijumeau. Entrecroisement supérieur ou sensitif du bulbe. Fibres disséminées de la formation réticulée. En collaboration avec E. Long. *Revue Neurologique,* nº 15, 15 août 1908, p. 757.

L'observation qui fait l'objet de ce travail présente un grand intérêt pour l'étude anatomique des faisceaux de la calotte pédonculaire et protubérantielle.

La lésion primitive est représentée par un foyer de ramollissement siégeant dans la couche optique et la région sous-optique, sans participation de la capsule

interne. Ce foyer lèse les noyaux interne, médian et surtout externe du thalamus et envoie en arrière plusieurs prolongements, soit dans le pulvinar, soit en bas dans la région sous-optique et la calotte pédonculaire. Au niveau du pédoncule, les lésions portent sur : le noyau rouge et les fibres radiculaires de la IIIe paire; une grande partie de la substance réticulée de la calotte et la commissure postérieure; le noyau de Darkschewitsch et les fibres du faisceau longitudinal postérieur; le ruban de Reil médian; une partie des corps genouillés externe et interne et du bras du tubercule quadrijumeau antérieur. La voie pyramidale n'est atteinte qu'en un point très limité, au niveau du pied du pédoncule cérébral.

Les coupes des régions thalamique et sous-thalamique ont été traitées par la méthode de Weigert-Pal, pour la localisation des lésions primitives; au-dessous et sans interruption jusqu'à l'extrémité inférieure du bulbe, ainsi que pour plusieurs segments médullaires, la méthode de Marchi a servi à l'étude des dégénérescences descendantes.

Cette étude se prête fort mal à une analyse succinte; elle intéresse en effet une région des centres nerveux dont la structure est extrêmement complexe. Les faits que nous avons apportés dans ce travail, sont venus éclaircir certains points restés jusqu'ici obscurs; ils n'ont pas été à notre connaissance infirmés depuis.

Nous avons étudié les formations suivantes :

1° Bras des tubercules quadrijumeaux antérieur et postérieur (*BrQa*, *BrQp*) et fibres de la voie acoustique centrale en connexion avec le noyau supérieur du Reil latéral (*NsRl*).

En plus du système des fibres du bras du tubercule quadrijumeau postérieur proprement dit, reliant le tubercule quadrijumeau postérieur au corps genouillé interne, il existe un notable contingent de fibres qui, comme ce dernier, doivent être vraisemblablement reliées à la voie acoustique centrale. La terminaison inférieure de ces fibres correspond au *noyau supérieur du Reil latéral*; en haut elles vont se perdre dans la région du Reil médian et leurs connexions supérieures nous sont inconnues.

2° Faisceau longitudinal postérieur (*Flp*). — Trois points ont retenu notre attention :

a) La division des fibres dégénérées en deux groupes distincts, dans la partie supérieure de la calotte.

b) Le refoulement antérieur des fibres dégénérées à partir du sillon bulbo-protubérantiel; ceci confirme la notion déjà signalée par plusieurs auteurs, que les fibres de ce faisceau, prenant origine plus haut, sont refoulées en avant par l'apport des nouvelles fibres qui viennent concourir à sa constitution.

c) L'épuisement des fibres dégénérées dans la moelle cervicale supérieure.

3° Faisceau central de la calotte (*Fcc*). — Notre cas démontre qu'une

lésion de la *partie supérieure de la calotte pédonculaire* a déterminé une dégénérescence du *Fcc*, dont le trajet, suivi sur la série des coupes, répond aux descriptions classiques faites chez l'homme par la méthode de Pal, et chez les animaux par la

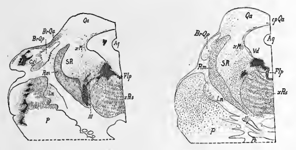


Fig. 14 et 15. — Coupes de la partie supérieure de la protubérance, à la limite du foyer primitif figuré en noir quadrillé.

On y voit entre autres faisceaux dégénérés (points noirs) les fibres des bras des tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs (*BrQa*, *BrQp*) et celles de l'entrecroisement de Meynert (*xM*).

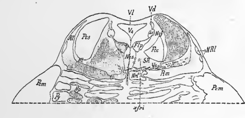


Fig. 16. — Protubérance, région moyenne.

On y voit très nettement les fibres de la voie centrale du trijumeau (V^c) qui, parties de la moitié gauche de la protubérance, traversent la ligne médiane pour gagner à droite les régions externes de la calotte. — A noter en plus la dégénération des fibres réticulées croisées (*xfri*) et celles du faisceau central de la calotte (*Fcc*).

méthode de Marchi. A propos des connexions inférieures de ce faisceau, on peut noter encore les quelques points suivants :

a) La terminaison des fibres dans la substance grise de l'olive bulbaire.

b) La présence de fibres du *Fcc* qui viennent se terminer dans les formations grises juxta-olivaires, surtout dans le noyau juxta-olivaire externe.

c) La disparition complète de toutes fibres dégénérées sur les coupes passant

immédiatement au-dessous de l'olive bulbaire; d'où l'on peut conclure, qu'à la suite d'une lésion de la *calotte pédonculaire*, les fibres dégénérées du faisceau central de la calotte s'arrêtent toutes dans l'olive bulbaire et qu'aucune ne poursuit son trajet plus bas, pour aller se continuer dans la moelle avec le faisceau triangulaire d'Helweg.

4° Fibres croisées de la partie interne de la substance réticulée (*xfri*). — La présence d'un petit faisceau de fibres dégénérées dans la partie interne de la substance réticulée, du côté opposé à la lésion, nous a conduits à admettre l'existence, dans la partie interne de la formation réticulée de la calotte protubérantielle opposée, d'un petit faisceau qui apparaît au-dessous de la commissure de Werneking et qui s'épuise dans la région bulbo-protubérantielle.

5° Voie centrale du trijumeau. — Nous avons été les premiers à montrer chez l'homme, l'existence de la voie centrale du trijumeau sensitif formée par des fibres croisées *reliant le ruban de Reil médian et la substance réticulée voisine d'un côté, au noyau sensitif protubérantiel du trijumeau du côté opposé.* Une telle étude n'avait pas encore été faite, faute de cas favorables ou de recherches poussées assez loin.

6° Fibres du faisceau latéral du bulbe. — Il n'existe pas dans notre cas de faisceau rubro-spinal au sens classique du mot; ceci ne peut s'expliquer que par le fait que le noyau rouge n'a été détruit que partiellement par les lésions primitives.

7° Entrecroisement supérieur ou sensitif du bulbe. — Nous avons montré que *dans l'entrecroisement sensitif ou supérieur du bulbe, en plus des fibres qui partent des noyaux des cordons postérieurs à ce niveau, il existe des fibres représentant les voies centrales des noyaux des nerfs sensitifs craniens.* Notre cas prouve, en outre, combien est injustifiée la description classique qui fait du Reil médian la voie unique ramenant au cerveau les cylindraxes provenant des noyaux sensitifs bulbaires et protubérantiels. Nulle part, d'ailleurs, ce faisceau ne se délimite exactement d'avec la substance réticulée et on ne peut le séparer de cette dernière que d'une façon très arbitraire.

8° Fibres disséminées de la formation réticulée. Connexions homolatérales avec les noyaux sensitifs de la protubérance et du bulbe. Fascicules longitudinaux latéraux. — Nous avons pu suivre dans la formation réticulée des *fibres disséminées homolatérales*, que nous avons divisées en deux groupes, fibres internes et fibres externes; ainsi qu'un petit groupe de fibres qui franchissent la ligne médiane pour se terminer du côté opposé [*fibres croisées* (*xfri*)].

En récapitulant les résultats de l'étude de ces fibres disséminées, nous avons été conduits aux conclusions générales suivantes :

Les fibres de la calotte pédonculo-protubérantielle, présentent des connexions multiples avec les noyaux de substance grise du côté croisé et du côté homolatéral.

Du côté croisé, la voie centrale du trijumeau aboutit aux noyaux sensitifs protubérantiels de ce nerf; d'autres fibres, qui s'entrecroisent en même temps qu'elles, vont au faisceau latéral du bulbe; plus bas les fibres arciformes établissent des connexions non seulement avec les noyaux des cordons postérieurs, mais encore avec les noyaux sensitifs des nerfs craniens. Nous n'avons pas trouvé à ce niveau de faisceau distinct rappelant la voie centrale du trijumeau décrite par Wallenberg et par van Gehuchten, mais la substance grise qui donne naissance aux racines inférieures du trijumeau est en relation avec les fibres disséminées de la substance réticulée.

Du côté homolatéral, des fibres disséminées vont aux noyaux protubérantiels du trijumeau, aux noyaux bulbaires des nerfs craniens sensitifs et aux noyaux des cordons postérieurs. Cette *voie sensitive homolatérale* est notablement moins volumineuse que la voie croisée et se compose surtout de fibres de petit calibre.

Il faut noter encore que ces multiples connexions directes et croisées ne proviennent pas seulement du ruban de Reil médian, mais aussi et en grande partie des fibres qui passent dans la formation réticulée en dehors de ce faisceau compact. On s'éloigne ainsi des descriptions trop schématiques qui font du Reil médian la *voie sensitive principale*, voire même unique, de l'isthme de l'encéphale. La dénomination de faisceau sensitif, qui lui est souvent attribuée, est inexacte; il existe en plus de cette voie longue et relativement compacte, beaucoup d'autres systèmes de fibres plus disséminées et plus courtes, dont il faut tenir compte, quand on passe des faits anatomiques aux déductions d'ordre physiologique.

Syndrome de Weber avec hémianopsie datant de vingt-huit ans. Étude anatomique; foyer de ramollissement dans le pédoncule, le corps genouillé externe et la bandelette optique. En collaboration avec Rossi. *Revue Neurologique*, n° 10, 30 mai 1907, p. 529 et *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, n° 3, mai-juin 1907.

Nous discutons, dans ce travail, les conditions anatomiques et pathologiques de l'association d'une paralysie alterne supérieure caractéristique d'une lésion du pédoncule cérébral et d'une hémianopsie homonyme due à une lésion du corps genouillé externe et de la bandelette optique. Nous avons cherché, à propos de ce cas, si les conditions normales de la circulation du pédoncule cérébral, des voies et des centres optiques pouvaient expliquer la possibilité d'une telle association morbide. L'étude histologique nous a montré qu'il ne s'agissait pas d'un foyer unique,

relevant d'une lésion artérielle unique, mais bien de la conglomération de foyers multiples, relevant de l'oblitération (d'origine syphilitique) de certaines collatérales de différentes artères (cérébrale postérieure, communicante postérieure, cérébelleuse supérieure, choroïdienne antérieure).

Un cas de ptosis congénital de la paupière droite avec déficit cellulaire dans le noyau de la IIIe paire. Étude anatomique. En collaboration avec le professeur Dejerine et Gauckler. *Revue Neurologique*, n° 24, 30 décembre 1904, p. 1243.

Cette étude nous a conduits à des conclusions intéressantes, relatives à l'origine des fibres du moteur oculaire commun. Les cellules radiculaires qui donnent naissance aux fibres nerveuses destinées au releveur de la paupière se trouvent réparties dans deux régions bien différentes :

1° Une région homolatérale, occupant les zones antérieure et moyenne du noyau du III, où les cellules du centre musculaire du releveur de la paupière semblent constituer un noyau assez dense et compact;

2° Une région croisée, située dans la portion du noyau qui empiète sur le faisceau longitudinal postérieur et où les cellules sont inégalement réparties sur toute la hauteur de la formation.

Lacunes du pédoncule cérébelleux supérieur gauche dans un cas de chorée monoplégique crurale persistante du même côté. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, n° 6, juin 1921, p. 734. *Société anatomique*, février 1923.

MOELLE ÉPINIÈRE

Troubles de la miction et de la défécation consécutifs aux lésions expérimentales du cône terminal ou de la queue de cheval. En collaboration avec Rossi. *Société de Biologie*, 4 et 11 avril 1908, p. 640. *Congrès international de Médecine* (de Budapest), septembre 1909, et *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, n° 2, mars 1910, p. 199.

La question de l'existence dans la moelle de centres réflexes présidant au fonctionnement de la vessie et du rectum a été remise à l'ordre du jour dans ces dernières années. A la théorie admise jusqu'ici sans conteste, et soutenant que le cône terminal contient les centres réflexes de la miction, de la défécation, de l'éjaculation et de l'érection, on a opposé une théorie nouvelle; celle-ci refuse à la moelle le droit de présider à ces importantes fonctions et place les centres vésico-rectaux dans les ganglions sympathiques du petit bassin.

Nous avons fait, à la Station physiologique du Parc des Princes, une série d'expériences pour tenter d'apporter quelques éclaircissements à cette question encore très discutée.

Nous sommes arrivés à régler une technique opératoire qui nous a permis de conserver nos animaux pendant plusieurs mois après l'opération, chose très difficile quand on intervient sur la moelle épinière. Cette longue survie était en effet indispensable dans les recherches que nous nous proposions de poursuivre.

Nos expériences se divisent en deux séries. Dans la première, nous avons pratiqué soit l'ablation complète du cône terminal, soit la section des racines de la queue de cheval; dans la deuxième, comme contrôle, nous avons fait chez un chien, la section transversale de la moelle sur une certaine longueur, au niveau de la région lombaire.

Tous nos animaux ont été examinés suivant la même méthode et les mêmes procédés durant le cours des expériences; puis le siège des lésions a été précisé à l'autopsie.

De nos expériences, il ressort très nettement que l'ablation de la partie inférieure de la moelle (cône terminal) ou la section de la queue de cheval ont provoqué chez nos animaux (chiens et singes) *des troubles profonds et durables dans le fonctionnement de la vessie et du rectum*, troubles dont il y a lieu de relever ici les deux caractères principaux :

1° Celui de ne subir presque aucune modification pendant toute la survie des animaux, quoique celle-ci ait été chez quelques-uns de plusieurs mois;

2º Celui de se différencier complètement des troubles vésico-rectaux, notés chez un chien, chez lequel nous avons pratiqué la section de la moelle au niveau de la région lombaire.

Par ces deux ordres de faits, on voit que les résultats de nos expériences vont à l'encontre de ceux obtenus par Goltz et Ewald et par Muller. Nous n'avons nullement assisté, en effet, chez nos animaux ayant subi la section du cône terminal ou de la queue de cheval, au retour automatique réflexe de la fonction vésico-rectale dont parlent ces auteurs. Au contraire, la vessie et le rectum se sont montrés définitivement paralysés, avec perte des deux réflexes élémentaires de fermeture et d'expulsion dont se compose en dernière analyse l'acte de la miction et de la défécation, soit volontaire, soit réflexe.

Les résultats de nos expériences personnelles nous autorisent donc à soutenir, conformément à la doctrine classique, que la partie inférieure de la moelle épinière contient les centres réflexes régulateurs de la miction et de la défécation. Loin de nous cependant l'idée de vouloir nier la présence de centres réflexes vésico-rectaux dans les ganglions sympathiques du bassin. Leur présence, en effet, est des plus probables, malgré le peu de connaissances que l'on possède encore sur la physiologie du système sympathique (système viscéral notamment). De même qu'il est très vraisemblable aussi que la vessie et le rectum contiennent dans leurs parois des appareils nerveux capables de jouer le rôle de véritables centres réflexes, il n'est pas impossible que les fibres musculaires elles-mêmes de la vessie et du rectum soient capables de réagir automatiquement à certaines excitations, indépendamment de toute influence nerveuse centrale. Mais, à l'appui de nos recherches expérimentales, il nous est impossible d'admettre que les centres sympathiques commandent seuls aux réflexes de la vessie et du rectum et que la moelle ne contienne que des fibres centrifuges et centripètes reliant les centres sympathiques de la miction et de la défécation aux centres corticaux.

Ces recherches nous ont permis non seulement d'affirmer l'existence des centres réflexes spinaux de la fonction vésico-rénale, mais elles nous autorisent en plus à refuser aux centres sympathiques, une fois isolés des centres médullaires, le pouvoir d'assurer à eux seuls un fonctionnement régulier et automatique de la vessie et du rectum.

L'activité propre des centres sympathiques, indépendante de l'influence du système nerveux central, est insuffisante à elle seule pour accomplir cette tâche.

Cavités médullaires et méningites cervicales. Étude expérimentale. En collaboration avec Jean Camus. *Revue Neurologique*, n° 4, 28 février 1914, p. 213.

La pathogénie et le mécanisme des cavités médullaires pose une série de problèmes qui attendent encore une solution. Dans le but d'éclaircir quelques points de cette question nous avons cherché à réaliser expérimentalement chez l'animal des cavités médullaires.

En injectant dans l'espace arachnoïdien médullaire un mélange d'acide gras, de nucléinate de soude et de talc en suspension dans de l'eau, nous avons déterminé une méningite à évolution lente et progressive, qui va jusqu'à constituer une véritable virole fibreuse très limitée. Cette méningite provoque dans la moelle, l'apparition de foyers de myélomalacie qui finissent par former de véritables cavités spinales plus ou moins étendues, et dont les ressemblances avec la syringomyélie ne laissent pas d'être frappantes. La survie des animaux est de règle (de un à plusieurs mois); lorsqu'on les sacrifie, on trouve constamment des lésions de pachyméningites localisées au lieu de l'injection et inconstamment des lésions médullaires (piqueté hémorragique ou foyer nécrotique) visibles à l'œil nu.

Du point de vue histologique il y a lieu d'étudier séparément les lésions méningées, très particulières, et les lésions médullaires.

Lésions méningées. — Elles sont toujours précoces et déjà évidentes au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures.

Au début, la lésion principalement localisée sur les méninges molles est une réaction inflammatoire aiguë, riche en polynucléaires.

Plus tard, au bout de quelques mois, les lésions méningées consistent en une gangue fibreuse très épaisse, constituée par la fusion plus ou moins complète des trois feuillets méningés. Au sein de cette gangue on voit de nombreuses fentes allongées, effilées à leurs extrémités et contenant des cristaux (acide gras, nucléinate de soude). Les parois de ces fentes sont tapissées par des cellules aplaties, du type endothélial, ou souvent aussi par des plasmodes multinucléés. Les vaisseaux enfin sont sclérosés.

Lésions médullaires. — Elles consistent en foyers de nature nécrobiotique, d'étendue et de degré variables suivant leur ancienneté. Leur début se fait toujours dans la substance grise, tantôt dans la commissure grise rétro-épendymaire, tantôt dans l'une ou symétriquement dans les deux cornes antérieures, pour s'étendre plus tard en arrière et empiéter plus ou moins largement sur la substance blanche des cordons latéraux et surtout postérieurs.

Le foyer de nécrose se vide entièrement à son centre, forme une cavité à parois assez nettes, représentée soit par les éléments nerveux eux-mêmes, soit par une

bande très fine de tissu conjonctif qui borde non pas toute la périphérie de la cavité, mais certaines parties de celle-ci. Il semble qu'il y ait là une ébauche de réaction rappelant un peu la membrane papillaire des cavités syringomyéliques.

Le foyer de nécrose, enfin, atteint son maximum au niveau des premiers segments cervicaux; souvent il envahit le bulbe jusque dans la région olivaire moyenne; en bas, il se termine assez rapidement dans la région cervicale moyenne.

Le canal épendymaire est habituellement indépendant de la cavité; parfois, au contraire, il se confond avec elle; il est presque toujours dilaté au niveau ou dans

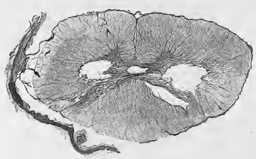


Fig. 17. — Coupe de la moelle cervicale (chien nº 1).

On voit deux cavités de nécrose ischémique placées symétriquement à la partie profonde des cordons latéraux et empiétant sur la substance grise des cornes, d'ailleurs raréfiée. Dans le cordon postérieur droit, fente cavitaire allongée le long de la corne postérieure avec légère réaction conjonctive périphérique. Le canal épendymaire est fortement dilaté.
L'anneau fibreux de méningite est encore visible sur la gauche de la figure.

les segments sous-jacents à la lésion primitive, et présente en outre des lésions d'épendymite des plus nettes.

Dans la substance grise de la moelle, autour et même à distance des lésions ci-dessus décrites, il existe une prolifération nette des cellules interstitielles, névrogliques ou conjonctives, le plus souvent localisée autour des vaisseaux. Dans la substance blanche aussi se voient d'abondantes cellules rondes, disposées en traînées, et parcourant en rayons de roues les cordons blancs, en suivant les septa méningés.

Enfin, l'étude de la névroglie par la méthode de Lhermitte, montre qu'il n'existe pas de gliose péri-cavitaire ou péri-épendymaire; dans les formes anciennes, la sclérose névroglique est évidente, mais elle est diffuse et ne prédomine à la périphérie de la cavité.

Ces résultats anatomiques nous permettent d'envisager les deux ordres de faits suivants :

1° *Nature et genèse des cavités spinales.* — A l'appui de la description histologique donnée ci-dessus, il n'est pas douteux qu'on ait affaire à des foyers de ramollissement qui ont, par leur siège et leur topographie, tous les caractères du ramollis-



Fig. 18. — Coupe de la moelle cervicale (chien n° 9).

Le foyer nécrotique est formé de cavités irrégulières ou de fentes uniquement localisées à la substance grise. La plus grande est rétro-épendymaire, d'autres plus petites siègent dans les cornes latérales ou à la base des cornes antérieures

Le canal de l'épendyme est nettement indépendant de ces cavités. A la périphérie, la méninge fibreuse forme une virole moins épaisse que sur la coupe précédente.

sement dit « ischémique », foyers myélomalaciques qui conduisent progressivement à la formation de véritables cavités médullaires.

Ces faits méritent d'être pris en considération dans les discussions pathogéniques des cavités médullaires en général et de la syringomyélie en particulier. Ils plaident nettement en faveur de la théorie qui fait jouer un rôle aux troubles vasculaires, dans la production de certaines cavités médullaires.

2° *Rapprochement de nos faits expérimentaux avec la pachyméningite cervicale hypertrophique.* — Les rapports entre la méningite cervicale provoquée chez nos animaux et les cavités médullaires étant admis, — ainsi qu'il ressort de nos observations et des considérations que nous venons d'exposer, — on est de suite frappé par l'analogie de ces faits expérimentaux avec ceux qu'offre, dans certaines condi-

tions, la pathologie humaine, au cours de l'entité morbide isolée pour la première fois par Charcot et Joffroy sous le nom de « pachyméningite cervicale hypertrophique ».

Or, les recherches que nous avons entreprises, viennent remettre en honneur le rôle primordial joué par la méningite dans la genèse des cavités médullaires et permettent d'en suivre en quelque sorte tous les stades évolutifs. On peut donc admettre que dans la pachyméningite cervicale hypertrophique, la même succession des phénomènes se passe, et qu'un processus méningé chronique, de cause indéterminée (peut-être syphilitique), conditionne l'apparition de la cavité médullaire. Ainsi, au lieu de décrire et d'isoler des formes pachyméningitiques de la syringomyélie, serait-il plus juste, à notre avis, d'isoler des méningites chroniques cervicales à forme de syringomyélie. C'est à la syringomyélie en tant qu'« entité morbide anatomiquement bien isolée » que l'on tend à s'attaquer aujourd'hui en cherchant à élucider l'origine des différentes variétés de cavités médullaires, pour en élucider la pathogénie. C'est dans ce sens et dans cet esprit qu'ont été poursuivies nos recherches.

Présentation d'une moelle de syringomyélie en « canne de Provence ». *Revue Neurologique,* nº 6, 30 mars 1909. p. 384.

Régénération de fibres nerveuses spinales dans un cas d'écrasement de la moelle. En collaboration avec J. Lhermitte. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* nº 49, 7 décembre 1915, p. 698. *Annales de Médecine,* nº 6, décembre 1915, p. 621.

Si les faits anatomiques, cliniques et expérimentaux montrent avec quelle facilité se régénèrent les fibres nerveuses des troncs des nerfs périphériques, on admet à l'heure actuelle qu'il n'en est pas de même dans le système nerveux central, où la cicatrisation des foyers destructifs s'effectue uniquement grâce au tissu conjonctif et surtout à la névroglie.

Au contraire, dans un cas de fracture du rachis, avec paraplégie flasque, anesthésie et troubles sphinctériens, nous avons pu mettre en évidence un processus de néoformation nerveuse traduisant une réelle tendance restaurative.

A l'autopsie, la moelle, au niveau du foyer de fracture, semble complètement écrasée, elle est réduite à un cordon de tissu spongieux. Étudiée par les méthodes histologiques ordinaires et la méthode de Bielschowsky sur blocs, la moelle apparaît creusée de vastes cavités séparées par des cloisons irrégulières, souvent incomplètes et renflées à leur extrémité libre.

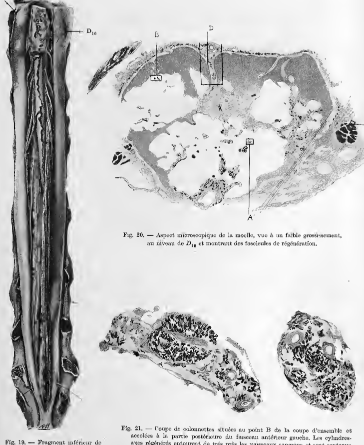


Fig. 20. — Aspect microscopique de la moelle, vue à un faible grossissement, au niveau de D_{10} et montrant des fascicules de régénération.

Fig. 19. — Fragment inférieur de la moelle épinière montrant, à la partie supérieure de la figure, le siège de la lésion au niveau de D_{10}.

Fig. 21. — Coupe de colonnettes situées au point B de la coupe d'ensemble et accolées à la partie postérieure du faisceau antérieur gauche. Les cylindres-axes régénérés entourent de très près les vaisseaux sanguins et sont contenus dans leur gaine conjonctive adventitielle. Certains pénètrent même dans la musculeuse vasculaire (Grossissement 450, méthode de Bielchowsky).

Toute la substance grise et toute la substance blanche, hormis une mince bande répondant à la partie marginale du cordon antérieur, ont disparu. Cette bande contient de rares cylindraxes très fins, noyés dans un tissu de sclérose névroglique.

Les vaisseaux spinaux sont perméables et la pie-mère légèrement épaissie. Dans les cloisons et dans le tissu aréolaire bourré de corps granuleux dans lesquels elles se perdent, apparaissent de très nombreuses fibres fortement imprégnées en noir par le nitrate d'argent. Celles-ci sont groupées en fascicules verticaux ou horizontaux. Leur trajet est assez capricieux, ainsi que l'on peut s'en rendre compte sur la série des coupes étagées; les faisceaux sont centrés par un vaisseau dont ils forment la gaine et entourés le plus souvent d'une enveloppe conjonctive. Des fibres névrogliques cheminent entre les fibres constituantes de ces faisceaux. Dans les cavités se trouvent également de très nombreux faisceaux ou fascicules de fibres généralement verticaux; leur constitution histologique est identique à celle des précédents.

Enfin, dans la pie-mère bordant le cordon antéro-latéral et le sillon médian antérieur, serpentent de nombreuses fibres, qui suivent généralement la direction des vaisseaux spinaux antérieurs ou de leurs branches. Qu'il s'agisse ici de fibres de nouvelle formation, le fait n'est pas douteux, en raison : 1° de leur constitution histologique (elles sont dépouvues de gaine myélinique); 2° de leur situation anormale dans des cavités d'origine évidemment nécrotique, dans des gaines périvasculaires, enfin, dans la pie-mère elle-même. L'origine de ces fibres néoformées est difficile à préciser; cependant nous avons pu suivre un faisceau régénéré dans une cloison et trouver son origine dans une racine postérieure contenant elle-même un grand nombre de fibres régénérées.

Il ne paraît pourtant pas vraisemblable d'admettre que la régénération s'effectue uniquement aux dépens des racines postérieures et il nous semble que les neurones cordonaux ont dû participer aux phénomènes de régénération. Ces faits peuvent permettre d'expliquer la réapparition (rare il est vrai), incomplète et tardive des fonctions sensitives et motrices observée quelquefois dans les cas de traumatisme de la moelle où pendant longtemps le syndrome de section totale a persisté.

Section totale de la moelle dorsale par contusion rachidienne (fracture des apophyses transverses de D_9, D_{10}) avec conservation des réflexes rotulien et achilléen gauches, présence de réflexes d'automatisme médullaire dix-huit mois après le traumatisme. En collaboration avec M. d'Œlsnitz et L. Cornil. *Annales de Médecine*, 1919, t. VI, p. 151. — *Revue Neurologique*, n° 3, mars 1919, p. 207.

La guerre, en multipliant les cas de lésions spinales, fit surgir un fait nouveau, d'importance capitale, observé par divers auteurs : à savoir la possibilité pour le

segment inférieur d'une moelle humaine sectionnée, de récupérer peu à peu un certain degré de vitalité, d'automatisme fonctionnel et même de régénération anatomique relative. Les expériences de Sherrington ont trouvé ainsi leur complète confirmation, et « l'homme spinal » se comporte dans certains cas comme le chien ou le singe dont la moelle a été sectionnée expérimentalement.

Le cas qui fait l'objet de ce travail peut se résumer de la façon suivante :

1° *Cliniquement* : Paraplégie flasque totale avec anesthésie aux trois modes jusqu'à D_{10}. Conservation du réflexe rotulien gauche s'accompagnant parfois de clonus rotulien, avec conservation de l'achilléen gauche qui ne présente aucune différence avec un réflexe normal. Présence de réflexes d'automatisme médullaire des plus nets, provoqués de chaque côté tant par l'irritation cutanée, par la pression des régions cuboïdiennes et malléolaires que par la manœuvre de Pierre Marie Foix. Le signe des raccourcisseurs était encore provoqué des deux côtés par l'injection de liquide dans la vessie par l'orifice de cystostomie.

2° *Anatomiquement* : Disparition de tout tissu médullaire sur une longueur de 1 c. 1/2 correspondant à D_{10}. L'extrémité supérieure du fragment inférieur est constituée par un renflement globuleux. Autour du segment détruit, grosse symphyse méningée formant un rétrécissement dense et serré s'arrêtant en haut, au niveau de D_9, en bas au niveau de D_{11}, sans ouverture méningée.

3° *Histologiquement* : L'examen pratiqué au moyen de la méthode de Bielschowsky



Fig. 22. — Partie inférieure (dorso-lombo-sacrée) de la moelle épinière après ouverture de la méninge sur sa face postérieure.

Le segment supérieur de la moelle se termine brusquement en D_9 et donne naissance à un faisceau de fibres radiculaires qui à gauche vont se perdre dans la méninge sclérosée.

L'extrémité supérieure du segment inférieur (D_{11}) renflée en boule est nettement indépendante de la méninge et distante du bout supérieur d'environ 1 centimétre et demi.

sur bloc montre : au niveau de la lésion, d'une part *l'absence de tout tissu médullaire*, et d'autre part la présence de quelques faisceaux radiculaires en voie de régénération dans la méninge antérieure. Au-dessous de la lésion, les cellules ganglionnaires sont intactes au niveau de D_{12}, L_1, L_2, L_3 et la dégénération des faisceaux pyramidaux ainsi que des cordons postérieurs ne descend que jusqu'à L_2.



Fig. 23. — Coupe histologique d'un fragment prelevé au niveau de la méninge antérieure et traité par la méthode de Bielchowsky sur bloc (faible grossissement).

A et A' : fibres radiculaires comprises dans la concavité formée par la méninge sclérosée, B.

En confrontant les trois données précédentes, on arrive aux déductions suivantes :

Ou bien les fibres radiculaires persistantes, et en voie de régénération dans la méninge antérieure, ont suffi à conduire l'arc réflexe du segment médullaire inférieur au segment supérieur; ceci est en opposition formelle avec les lois physiologiques élémentaires connues.

Ou bien — ce qui nous paraît le plus logique et vient d'être vérifié encore par Lhermitte dans ses récentes recherches anatomo-cliniques, — le segment inférieur a récupéré progressivement ses fonctions d'automatisme médullaire, se traduisant

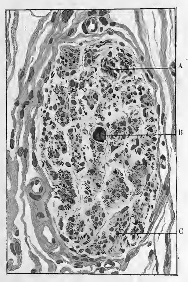


Fig. 24. — Une des fibres radiculaires de la figure précédente (A') vue à un fort grossissement et montrant :
En A, des cylindres-axes de régénération coupés parallèlement ou perpendiculairement.
En B, des fibres nerveuses dégénérées, et en C' un corps amylacé.

par la réapparition de certains réflexes tendineux et la présence des réflexes de défense.

En définitive, le fait que nous venons d'exposer vient s'ajouter à ceux qui infirment la loi de Bastian, laquelle ne saurait plus désormais être admise dans toute sa rigueur.

Étude expérimentale des lésions commotionnelles de la moelle épinière. En collaboration avec J. Lhermitte et L. Cornil. *Annales de Médecine*, t. VIII, nº 5, novembre 1920, p. 335.

Si les recherches anatomiques concernant les lésions expérimentales de la commotion encéphalique firent l'objet de nombreux travaux soit avant, soit pendant la guerre, peu d'auteurs ont eu l'attention attirée par les altérations histologiques de la moelle dans la commotion spinale directe chez l'animal.

Il nous a semblé utile de reprendre cette question, et à la lumière des constatations anatomo-pathologiques faites chez l'homme, de vérifier s'il s'agissait bien là de modifications d'ordre général suscéptibles d'être mises en évidence par la pathologie expérimentale.

Cette étude présente d'ailleurs cet autre intérêt, de vérifier qu'il existe une distinction fondamentale entre les lésions à type surtout hémorragique produites par l'attrition ou la contusion directe de la moelle, et les altérations dues au choc commotionnel qui frappe au maximum l'élément noble du système nerveux.

Ainsi qu'on peut le concevoir *a priori*, la résistance des parois vasculaires est considérablement plus marquée que celle d'un cylindre-axe ou d'une cellule nerveuse et l'on s'explique aisément que ces derniers, extrêmement fragiles, soient touchés électivement dans le traumatisme commotionnel.

Nos recherches, pratiquées sur des lapins, des cobayes et un chien, ont été poursuivies suivant deux modes d'expérimentation : 1º en réalisant des traumatismes directs sur le rachis; 2º en réalisant des traumatismes indirects.

A. ***Traumatisme rachidien indirect.*** — Nous l'obtenions, l'animal étant maintenu fléchi et la colonne vertébrale saillante, par un coup unique et violent ou de petits chocs répétés avec un marteau à trépanation, en évitant autant que possible les fractures des apophyses épineuses.

Les animaux (cobayes ou lapins) dont nous avons réservé les pièces pour l'examen histologique ont été sacrifiés à des dates variables après leur traumatisme : ce temps varie de quelques heures à quelques jours (8-12-21) ou même à quelques mois (3 mois et demi).

Chez la plupart des animaux la colonne vertébrale était intacte; on ne relevait aucune modification macroscopique, tant du canal rachidien que des méninges et de la moelle. De même nous n'avons jamais constaté la présence d'hémorragies médullaires même minimes. Ces faits ne nous paraissent pas sans intérêt, car ils concordent avec les constatations de la plupart des auteurs qui ont étudié la question.

L'étude microscopique topographique des diverses régions médullaires lésées nous a montré tout d'abord la présence de zones de dégénérescence aiguë analogues à celles que l'on trouve chez l'homme et dont on peut préciser l'étude en largeur et en hauteur. En largeur, siégeant uniquement sur la substance blanche, cette dégénérescence aiguë des fibres myéliniques frappe surtout la région marginale. Elle prédomine dans les cordons antéro-latéraux et les cordons postérieurs. En

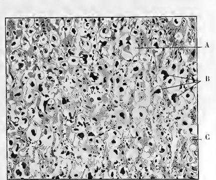


Fig. 25. — Coupe microscopique transversale du cordon latéral de la moelle dorsale d'un cobaye.
A, dilatation irrégulière des mailles névrogliques.
B, gonflement des gaines myéliniques avec fragmentation et hypertrophie des cylindres-axes.
C, cylindres-axes conservés (méthode de Bielchowsky).

outre, à cette désintégration élective des fibres nerveuses s'associent de petits foyers de nécrose intéressant neurones et névroglie.

Ces lésions importantes contrastent singulièrement avec l'état apparemment normal de la substance grise, vue à un faible grossissement.

En hauteur, les fibres dégénérées et les foyers de nécrose peuvent s'étendre au-dessus et au-dessous de la région traumatisée et affecter ainsi un ou plusieurs segments médullaires.

L'étude analytique des lésions, surtout lorsqu'on prend soin de les étudier sur des coupes longitudinales décèle :

1° une dégénérescence aiguë des fibres myéliniques;

2° des cylindres-axes, gonflés, hypertrophiés, d'aspect moniliforme et fragmentaires, hérissés d'épines, dans les premières heures; plus tard, au stade d'interruption physiologique totale, les fragments altérés et rompus prennent cet aspect par-

ticulier auquel Schmaus a donné le nom de « masses hyalines », corps très hypertrophiés, assez peu argentophiles, comme d'ailleurs les débris de fibres que l'on peut observer encore;

3° une réaction vraiment minime de la névroglie, qui s'oppose à celle que l'on observe dans les dégénérations secondaires;

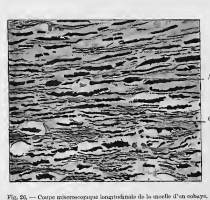


Fig. 26. — Coupe miscroscopique longitudinale de la moelle d'un cobaye.

Hypertrophie considérable des cylindres-axes avec aspect moniliforme dû à leur fragmentation. De nombreuses fibres argentophiles (A) sont hérissées d'épines (B). En C, fibrilles nerveuses en voie de fragmentation. Dans la partie supérieure de la figure, aspect granuleux de nombreuses fibres nerveuses. Dilatation des mailles névrogliques (méthode de Bielchowsky).

4° une absence complète d'hémorragies, même au sein de foyers myélomélaciques insulaires;

5° enfin des lésions cellulaires toujours légères; même lorsqu'il existe une certaine hématolyse, les noyaux sont intacts.

B. ***Traumatisme indirect.*** — Ici, ce sont les lésions cellulaires qui prédominent; elles expliquent sans doute l'amyotrophie observée du vivant des animaux.

Les faits que nous avons étudiés montrent donc, que les *traumatismes rachidiens directs* atteignent surtout les fibres à myéline des faisceaux spinaux, et que les *traumatismes rachidiens indirects*, exerçant d'une façon moins intense leur action sur la moelle, provoquent plus volontiers des lésions cellulaires.

Comme en pathologie humaine, l'on retrouve en pathologie expérimentale les mêmes caractères anatomiques de la commotion de la moelle épinière. Dans le premier comme dans le second cas, l'étude histologique fait apparaître des foyers

de nécrose insulaire au sein desquels la trame névroglique et les éléments proprement nerveux sont frappés de mort, puis cette altération si spéciale des fibres myéliniques dont les termes de *dégénération primaire aiguë* disent assez les caractères essentiels.

Il peut en résulter alors une véritable section physiologique de la moelle, tout à fait superposable à celle que nous ont fait connaître, chez l'homme, les commotions de guerre.

Les conclusions de nos recherches infirment l'opinion de la plupart des auteurs qui s'étaient déjà occupé de la question, mais confirment les observations de Schmaus et Jacob. Elles montrent que dans les commotions expérimentales, comme dans les commotions chez l'homme, l'ébranlement de l'axe médullaire localise surtout ses méfaits sur les éléments nerveux proprement dits, fibres et cellules, et réalise ainsi un processus véritablement spécifique dont on ne saurait mettre en doute l'originalité.

MUSCLES. — NERFS PÉRIPHÉRIQUES

Un cas de myasthénie grave et progressive d'Erb-Goldflam. Étude anatomo-clinique. En collaboration avec I. Rossi. *Revue Neurologique*, nº 3, 15 février 1911, p. 149.

Cette observation a trait à une fillette de dix ans qui présentait un syndrome d'Erb-Goldflam typique, à début insidieux, avec évolution progressive, sans atrophie musculaire, mais avec réaction électrique du type myasthénique.

Au point de vue anatomo-pathologique nous avons retenu les faits suivants :

1º Persistance du thymus avec architecture anormale, mais non néoplasique; glande thyroïde plutôt en état d'hyperactivité, capsules surrénales et pituitaire ne présentant que des phénomènes de congestion. Lésions banales des autres viscères.

2º Intégrité du système nerveux central et périphérique, sauf en ce qui concerne le canal épendymaire qui est dilaté au niveau de la moelle et ramifié sur les coupes transversales au niveau de l'aqueduc de Sylvius, avec lésions du revêtement épendymaire.

3º Le fait principal de cette observation est l'existence de lésions musculaires interstitielles et parenchymateuses. Les lésions interstitielles sont constituées

par une infiltration cellulaire en traînées ou en amas plus volontiers périvasculaires. Cette infiltration se retrouve dans tous les muscles examinés, mais avec une très inégale intensité. Dans un même muscle, elle est variable suivant les points. Les cellules qui la constituent sont du type lympho-conjonctif : moyens mononucléaires, petits lymphocytes auxquels s'associent un certain nombre d'éléments à type de fibroblastes. Pas de plasmazellen. Quant aux mastzellen, la technique employée n'a pas permis de les déceler.

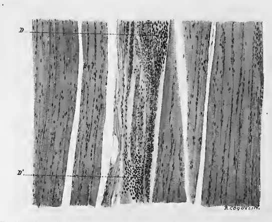


Fig. 27. — Coupe microscopique du biceps, montrant un infiltrat de cellules disposées irrégulièrement dans le perimysium interne (D et D'). A gauche de ces amas, quelques fibres grêles.

Les altérations parenchymateuses très inégales, très irrégulières, suivant les muscles, sont, en somme, des plus discrètes : quelques fibres grêles nettement atrophiées, au voisinage des amas cellulaires, en particulier dans les muscles de la langue et dans le biceps ; fibres moniliformes en très petit nombre ; fibres en état de dégénérescence granulo-graisseuse, atteintes à titre individuel et non par faisceaux. Modifications de la striation en certains points, aux abords des foyers interstitiels notamment, disparition de la striation transversale et exagération de la striation longitudinale.

La conclusion qui paraît se dégager de cette étude, et qui d'ailleurs corrobore celles de quelques auteurs, c'est que la myasthénie d'Erb-Goldflam n'est ni

d'origine nerveuse centrale, ni d'origine endocrinienne; elle semble plutôt devoir être considérée comme une affection musculaire, une myopathie primitive.

Névrite hypertrophique progressive non familiale de l'adulte. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, n° 7, juillet 1919, p. 590. *Annales de Médecine* 1919, t. V, p. 296.

Le fait que nous avons rapporté dans cette communication, appuyé sur des bases histologiques, nous a permis d'individualiser, dans le groupe des névrites hypertrophiques, un *troisième type* se distinguant dans ses grands traits des formes de Dejerine-Sottas et de Pierre Marie-Boveri par le fait qu'il s'agit d'une maladie non familiale, et apparaissant chez l'adulte. Nous avons désigné cette forme sous le nom de *Névrite hypertrophique progressive et non familiale de l'adulte*.

L'étude histologique de fragments de nerfs périphériques prélevés par biopsie, et poursuivie au moyen des méthodes de coloration des neuro-fibrilles peut être résumée ainsi :

1° Dégénérescence des gaines de myéline avec, par places, imbrication en bulbe d'oignon de ces gaines;

2° Prolifération considérable des noyaux de l'appareil de Schwan;

3° Altération du cylindre-axe central qui est tantôt gonflé, tantôt aminci et peu argentophile;

4° Présence de nombreux cylindres-axes de régénération situés entre les lamelles, tantôt parallèles aux cylindres-axes tantôt en spirale;

5° Légère hyperplasie du tissu conjonctif, avec cellules amiboïdes névrogliques ou cellules conjonctives errantes. Peu ou pas de lésions vasculaires.

Contrairement à ce qu'on observe dans la forme de Dejerine, le début est tardif, il n'y a pas d'Argyll-Robertson, ni de myosis, ni de nystagmus, ni d'atrophie musculaire généralisée, et il existe du tremblement intentionnel. Notre type se différencie d'autre part de la forme de Pierre Marie par l'absence de caractère familial, de parole scandée, d'exophtalmie et de prédominance de l'atrophie musculaire systématisée au membre supérieur affectant le type Aran-Duchenne.

MÉNINGES

I. — **Sur la reproduction expérimentale des pachyméningites hémorragiques.** En collaboration avec le professeur P. Marie et Guy Laroche. *Société de Biologie*, 21 juin 1913, p. 1303.

II. — **Les Pachyméningites hémorragiques. — Essai de classification anatomique et histologique.** En collaboration avec le professeur Pierre Marie et Guy Laroche, *Revue Neurologique*, nº 15, 30 juillet 1913, p. 126.

Cette étude intéresse l'histogenèse de la pachyméningite hémorragique.

On sait que deux théories opposées, l'une traumatique, l'autre inflammatoire, essayent d'interpréter cette lésion dure-mérienne. Pour la théorie traumatique, l'épanchement hémorragique est primitif et crée l'inflammation, résultat du travail de résorption du sang épanché. La théorie inflammatoire admet comme élément primaire, l'inflammation dure-mérienne créant les néo-vaisseaux et engendrant les hémorragies secondaires. Or, tous les faits que nous avons constatés chez l'homme sont en faveur de cette seconde théorie; ils nous montrent, dans les formes de début, la prédominance de l'inflammation sur les hémorragies, lesquelles n'apparaissent que par rupture de néo-capillaires inflammatoires.

Les expériences que nous avons faites chez les animaux confirment ces vues pathogéniques. Elles montrent en effet que :

1º Le sang pur, injecté en quantité de 2 à 3 centimètres cubes en une ou plusieurs fois, ne détermine pas de réactions inflammatoires des méninges appréciables du onzième au soixantième jour. Le sang est complètement résorbé dans les premiers jours qui suivent l'injection;

2º Le sang, additionné de staphylocoques dorés chauffés à 56 degrés, n'a déterminé qu'une fois une très légère réaction inflammatoire à tendance hémorragique discrète;

3º Au contraire, l'injection de substances irritantes, sans addition de sang, a donné 4 résultats positifs sur 4 chiens mis en expérience : deux fois un état blanchâtre (pachyméningite non hémorragique); une fois un état blanchâtre néomembraneux avec piqueté hémorragique donnant au microscope l'aspect le plus typique de la pachyméningite hémorragique; une fois enfin un état ocreux.

Ces faits nous semblent prouver que le sang aseptique n'est pas un irritant capable de déterminer, au niveau des méninges, une réaction inflammatoire assez durable pour aboutir à la pachyméningite hémorragique. Ils sont donc contraires

à la théorie de l'hémorragie primitive déterminant secondairement une pachyméningite.

Au contraire, le sang additionné de microbes peu virulents, et surtout l'action de substances irritantes réalisent chez l'animal des lésions de pachyméningite, pouvant aller jusqu'au type hémorragique et rappelant celles qu'on observe chez l'homme, au début du processus pachyméningitique.

Dans le domaine anatomo-clinique, et à l'appui d'un grand nombre de cas personnels, nous avons repris la classification des pachyméningites hémorragiques. Nous avons ainsi isolé quatre formes anatomiques, comprenant elles-mêmes un certain nombre de sous-types :

1º *La forme arborescente,* dont nous rapprochons le *type gélatiniforme arborescent* et le *type fibreux,* feuilleté.

2º *Les formes hémorragiques,* en plaques (forme pétéchiale), diffuses et enkystées;

3º *La forme ocreuse pigmentaire;*

4º *Les formes mixtes,* très nombreuses et qui tendent à prouver que toutes ces formes sont en réalité des stades évolutifs différents de la même maladie. La plupart de ces pachyméningites sont d'ailleurs des formes de début qui par cela même échappent au clinicien, la pachyméningite ne pouvant être diagnostiquée que lorsqu'elle a déterminé un épanchement hémorragique important.

L'existence de ces formes latentes nous paraît expliquer les hématomes dits primitifs, apparaissant sans prodromes. Ces hématomes ne sont que *cliniquement primitifs* alors qu'il sont *anatomiquement secondaires.*

En résumé, l'ensemble de ces recherches nous a conduits à repousser la théorie des hémorragies primitives et à admettre plutôt la théorie inflammatoire.

Un cas d'hémorragie méningée sous-dure-mérienne, sans modification chromatique du liquide céphalo-rachidien. *Revue Neurologique,* nº 12, 30 juin 1905, p. 651.

Méningite aiguë cérébro-spinale syphilitique. — Évolution sept mois après le chancre et au cours du traitement spécifique. — Cytologie du liquide céphalo-rachidien. — Autopsie. En collaboration avec J.-A. Sicard. *Revue Neurologique,* nº 9, 15 mai 1904, p. 491.

DIVERS

I. — **Sur la différenciation des diverses substances grasses dans les processus de désintégration du tissu nerveux. Les corps granuleux dans le ramollissement cérébral.** En collaboration avec Guy Laroche. *Société de Biologie*, 1er juin 1912, p. 853.

II. — **Sur la différenciation élective des substances grasses du tissu nerveux normal. Les corps biréfringents.** En collaboration avec Guy Laroche. *Société de Biologie*, 5 juillet 1912, p. 1095.

III. — **Étude des graisses dans les corps granuleux.** En collaboration avec Guy Laroche. *Revue Neurologique*, no 13, 15 juillet 1912, p. 45.

Par les méthodes de coloration élective des graisses et la recherche de la réfringence à la lumière polarisée, nous avons pu mettre en évidence les faits suivants :

1o L'étude des corps granuleux dans le ramollissement cérébral montre que les phénomènes de résorption ou de désintégration d'un tissu, comme le tissu cérébral, s'accompagnent d'un remaniement ou de modifications des graisses composantes de ce tissu. Il s'agit peut-être d'une dislocation par les macrophages des graisses qui, à l'état normal, sont intimement combinées entre elles et avec les albumines.

2o A l'état normal, on sait que la myéline est très nettement biréfringente, aspect dû à certains des lipoïdes qui la composent (éthers de cholestérine, mélanges cholestérine et acide gras, sphyngomyéline, cérébrosides, mélange céphaline-cholestérine). Il est donc facile, par ce moyen, de suivre le trajet des fibres nerveuses à myéline et de déterminer le siège des faisceaux de fibres, aussi bien des fibres fines (radiaires de l'écorce ou de la substance grise de la moelle), que des grosses fibres coupées parallèlement ou perpendiculairement (capsule interne, moelle et nerfs).

De même à l'examen d'un nerf sciatique de lapin dissocié, la biréfringence différencie nettement les fibres à myéline des fibres de Remack. L'axone n'est pas biréfringent.

Dans les cellules nerveuses normales il n'y a pas de corps biréfringents; les granulations pigmentaires notamment ne donnent pas l'aspect des gouttelettes graisseuses anisotropes. Ce fait mérite d'être pris en considération; joint aux renseignements fournis par les colorations électives (rouge-orangé par le Sudan III, bleu par le Nilblau), il plaide en faveur de la nature lipoïdique (lécithine) du pigment jaune.

3º Dans les cellules névrogliques ou conjonctives (endothéliales) il n'y a pas de corps biréfringents à l'état normal.

4º Enfin on note dans le cerveau du vieillard ou dans les cornes de la moelle, l'existence de corps biréfringents qui souvent donnent la croix de polarisation. A quoi répondent-ils?

Il peut s'agir d'impuretés ou de graisses entraînées sur les lames ou lamelles au moment du montage des coupes. Mais, un certain nombre de ces corps biréfringents répondent réellement à des graisses placées dans le tissu nerveux; les colorations au Sudan, au Nilblau les mettent bien en évidence.

Ces corps biréfringents situés en dehors des cellules, souvent près des vaisseaux ou même dans la gaine lymphatique périvasculaire, répondent aux substances grasses mises en liberté par les processus de désintégration.

Autopsie d'un cas de « dysostose cléido-cranienne héréditaire ». En collaboration avec Ameuille. *Revue Neurologique*, nº 12, 30 juin 1909, p. 815.

Première autopsie complète de ce type clinique; elle a trait précisément à l'un des malades qui ont servi au professeur Pierre Marie à décrire cette nouvelle entité morbide.

Influence des lésions nerveuses expérimentales sur la prolifération de la moelle osseuse. En collaboration avec Ribadeau-Dumas. *Société de Biologie*, 24 octobre 1908, p. 333.

Un nouveau cas de soi-disant hétérotopie du cervelet. — Ectopie cérébelleuse vraisemblablement post-mortem. — *Revue Neurologique*, nº 2, 30 janvier 1906, p. 88.

II

GLANDES ENDOCRINES

APPAREIL THYRO-PARATHYROÏDIEN

I. — **Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow.** En collaboration avec Jean Clunet. *Revue Neurologique*, n° 13, 15 juillet 1913, p. 1 et 39 et n° 4, 28 février 1914, p. 262; *Annales de Médecine*, t. I, n° 4, 1914, p. 395 et *Rapport au XXIVe Congrès des médecins Aliénistes et Neurologistes de langue française* (Luxembourg 1914, Strasbourg 1919).

II. — **L'anatomie pathologique de la maladie de Basedow.** En collaboration avec R. Huguenin. *Revue de Médecine*, n° 4, mai 1924, p. 230.

I. Quelle place doit occuper la maladie de Basedow dans le cadre nosologique. — Pour que l'étude des lésions anatomo-pathologiques du goitre exophtalmique ait quelque valeur, il faut dégager dans le groupe imprécis des *syndromes basedowiens* la « maladie de Basedow » d'apparence essentielle, débarrassée de ses formes cliniques, disparates et frustes, où il faut s'attendre à trouver des lésions anatomiques soit incomplètes, soit en rapport avec une étiologie ou une évolution particulière. C'est ainsi que nous avons éliminé de la maladie de Basedow vraie :

1° *La maladie de Basedow secondaire à une thyroïdite*, soit banale, soit tuberculeuse ou syphilitique.

2° *Le goitre basedowifié* de Pierre Marie, fréquent dans les régions goitrigènes.

3° *Le cancer basedowifié.*

4° *Les Basedows frustes* forment un groupe d'attente encore peu homogène, et comprennent entre autres faits ceux auxquels on a appliqué l'étiquette de base-

dowisme, de basedowoïde, de cœur goitreux ou thyrotoxicose cardiaque, d'hyperthyroïdisme, etc.

II. Les lésions organiques dans la maladie de Basedow. — Celles-ci peuvent être divisées en trois catégories :

Les lésions inconstantes et accessoires. — On a pu éventuellement rencontrer, dans la maladie de Basedow, des altérations des organes les plus divers (cœur, foie, rein, muscles, etc.). Ces altérations n'ont aucun caractère spécifique; elles sont inconstantes et résultent souvent d'une coïncidence, ou bien représentent de simples perturbations agoniques.

Il en est de même pour les lésions des centres nerveux qui, quoique recherchées avec beaucoup de soin, sont extrêmement rares, parfois douteuses, aussi variables dans leur forme que dans leur localisation.

Il en est de même enfin, pour les glandes endocrines, autres que celles que nous incriminons, dont les altérations sont sans aucun caractère propre et peuvent manquer dans les formes les plus typiques.

Les lésions du sympathique. — Sans être constantes, elles méritent d'être envisagées avec plus d'intérêt que les précédentes; en raison de leur fréquence. Elles ne jouent toutefois pas le rôle principal dans la maladie de Basedow.

Les lésions principales. — Ce sont avant tout, ainsi que nous l'avons montré, des lésions thyroïdiennes; puis, souvent aussi, des lésions du thymus et de l'appareil lymphatique en général, en particulier des ganglions.

L'étude des corps thyroïdes de goitres exophtalmiques purs nous a montré la constance et l'uniformité des modifications anatomiques du corps thyroïde, telles qu'on doit les considérer comme spécifiques du Basedow-type.

A un faible grossissement, sur une préparation intéressant la totalité d'un lobe thyroïdien ou une partie importante de ce lobe, — surtout si l'on a présents à l'esprit les aspects si polymorphes des divers-types de goitre — on est frappé : de l'*homogénéité de la préparation*; de la *lobulation* du tissu thyroïdien; de l'*énorme prédominance de l'élément épithélial* sur l'élément conjonctif; de la *pâleur de la substance colloïde*, qui ne prend pas les colorants basiques et ne se teinte que très légèrement par les colorants acides: de la présence de *follicules lymphoïdes*, dont beaucoup présentent des centres clairs germinatifs; de la présence de petits *nodules épithéliaux éosinophiles*.

L'examen à un plus fort grossissement révèle la constitution exacte de ces divers éléments :

Acinus basedowien. — La plupart des acini sont limités par une basale conjonctive extrêmement réduite, souvent difficile à mettre en évidence, sur laquelle s'implantent des cellules épithéliales qui au lieu d'être cubiques ou même aplaties comme dans la thyroïde normale, avec protoplasma chromophile, et noyau central sphérique, très avide des colorants basiques, sont au contraire hautes, cylindriques,

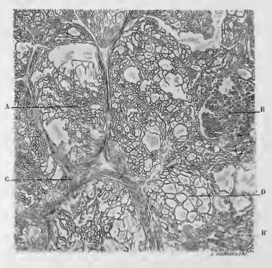


Fig. 28. — Basedow-type chez une femme de quarante-cinq ans. Hémithyroïdectomie; mort au 5e jour en hyperthyroïdie.

A, zone en hyperplasie simple; B, B', zones en hyperplasie adénomateuse; C, tractus grêles de tissu conjonctif adulte cerclant des lobules thyroïdiens; D, disposition lobulée d'un groupe d'acini non cerclés par du tissu conjonctif.

à protoplasma chromophobe; leur noyau est volumineux, souvent ovalaire, disposé vers la base d'implantation de la cellule et se colore d'une façon élective mais légère par les colorants nucléaires, ce qui met bien en évidence la nucléine et le réseau de linine.

Le revêtement épithélial n'est pas uniforme, il tend à faire des saillies plus ou moins prononcées à l'intérieur de la cavité, et l'on voit tous les intermédiaires entre

le soulèvement simple, l'ondulation de la paroi et la véritable papille végétante dendritique.

A l'intérieur des acini la colloïde pâle, d'apparence ductile, ne se fendille pas sous l'action du rasoir, elle ne se rétracte pas ou peu sous l'action des réactifs et tantôt reste au contact des cellules sécrétantes sur toute leur périphérie, tantôt se rétracte légèrement, mais leur reste unie par de délicates adhérences arciformes. Au centre

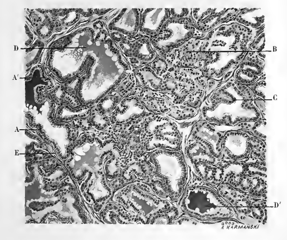


Fig. 29. — Basedow-type chez une jeune femme. Hémithyroïdectomie, guérison opératoire.

A, cellules épithéliales cylindriques très hautes à noyaux clairs; A', cellules épithéliales cubiques à noyau foncé, aspect de thyroïde normale; B, travées épithéliales pleines; C, végétation papillomateuse intra-acineuse; D, colloïde pâle et ductile, entre les cellules sécrétantes et le centre de la plaque colloïde; D', colloïde plus foncée se rapprochant par ses réactions colorantes de la colloïde normale; E, stroma conjonctif adulte grêle.

de cette colloïde ductile, on note fréquemment des vacuoles sphériques, et parfois des corps concentriques plus chromophiles.

A côté des acini, on trouve des zones de *travées pleines* rappelant celle du goitre fœtal, et ici ou là des *lobules adénomateux.*

Ilots éosinophiles. — Tantôt dans les acini, tantôt dans les travées pleines, participant parfois à ces deux formations, on voit des îlots de cellules épithéliales qui tranchent nettement sur les voisines par leurs dimensions, leurs réactions colo-

rantes, les monstruosités de leurs noyaux : ce sont les îlots éosinophiles formés de cellules dont le protoplasma peut contenir des vacuoles parfois assez confluentes pour donner à l'élément un aspect spongiocytaire.

Le *stroma interlobulaire* est presque toujours très grêle, avec ici ou là quelques axes conjonctifs plus épais. On ne trouve ni nodules inflammatoires, ni infiltration de polynucléaires, ni métaplasie régressive, ni polymorphisme cellulaire; aucun signe d'inflammation.

Les vaisseaux ont des parois normales, et ne présentent aucune tendance à l'oblitération ni à la périvascularite.

Dans l'épaisseur des plus gros tractus conjonctifs d'une part, dans l'intérieur même des lobules d'autre part, on trouve des *formations lymphoïdes* variables dans leurs formes et leur dimension. Il s'agit tantôt de simples traînées qui infiltrent les tractus conjonctifs ou dissocient les éléments du lobule, tantôt d'amas plus ou moins volumineux qui arrivent à englober dans leur épaisseur, au cours de leur développement, soit un vaisseau, soit beaucoup plus fréquemment un petit acinus ou une travée pleine.

Souvent ces amas accentuent encore leur architecture de tissu hématopoïétique et forment de *véritables follicules lymphoïdes avec centre clair*, rappelant ceux que l'on voit dans les ganglions et l'intestin.

III. — Valeur et signification morphologiques des faits anatomiques décrits. — 1° *L'homogénéité des préparations*, constante dans tous les cas de Basedow-type examinés, nous paraît intéressante parce qu'on ne la rencontre guère dans les goitres banaux qui, la plupart du temps, sont caractérisés par la grande diversité de structure des divers points étudiés, et par l'inégalité des acini.

2° *La lobulation*, qui a frappé beaucoup d'observateurs, ne nous semble pas conditionnée par l'hypertrophie conjonctive comme dans les cirrhoses vraies, celle du foie par exemple. Elle est vraisemblablement produite par la prolifération excentrique d'un ou de plusieurs acini, sans qu'on puisse faire intervenir dans sa production aucun phénomène de sclérose.

3° *L'état cylindrique des cellules thyroïdiennes*, qui existe dans tous les cas, est à rapprocher de l'aspect histologique de l'hyperplasie glandulaire simple, telle qu'on l'observe dans l'hypertrophie compensatrice secondaire à l'ablation des 4/5 de la glande.

4° *Les végétations papillaires intra-acineuses* ne sont pas propres à la maladie de Basedow, car on les observe dans toutes les proliférations compensatrices thyroïdiennes. Elles décèlent simplement l'activité de la prolifération épithéliale.

5° *La chromophobie et la ductilité de la substance colloïde* est un fait constant et des plus importants; il traduit une modification de la structure chimique de la

substance sécrétée par la glande. Celle-ci est, en effet, d'autant plus prononcée que la marche de l'affection est plus rapide.

6º *Les travées pleines*, comme les *lobules adénomateux*, n'offrent aucun caractère particulier dans la maladie qui nous occupe, et l'on sait que ces formations sont fréquentes dans les goitres banaux.

7º *Ilots éosinophiles*. — Ces éléments, qu'avec Mac Callum nous sommes les premiers à avoir décrits, nous paraissent très caractéristiques. Il s'agit là vraisemblablement d'une variation de la cellule thyroïdienne elle-même, propre au Basedow et que nous n'avons jamais observée en dehors de cette maladie.

8º *Amas lymphoïdes à centres clairs*. — Dans la moitié des cas, nous avons observé, non seulement des amas lymphoïdes volumineux, mais encore des centres clairs visibles aux plus faibles grossissements, à l'intérieur de ces amas lymphoïdes. Dans ces centres clairs, nous avons trouvé des vestiges de cellules épithéliales de nature incontestablement thyroïdienne. Il nous semble qu'il s'agit là, non d'une métaplasie du tissu thyroïdien, mais d'un phénomène d'inclusion simple que l'on peut expliquer par l'hypothèse suivante :

Au cours de l'édification du follicule lymphoïde, un certain nombre d'acini glandulaires se trouvent isolés de leurs voisins par métaplasie des éléments conjonctifs qui les enveloppent; ils perdent leur connexion vasculaire et dégénèrent. Mais si l'on examine le tissu avant que cette dégénérescence soit complète, on est surpris de voir au centre de follicules lymphoïdes typiques des acini glandulaires parfaitement reconnaissables.

Telles sont les malformations ou les néoformations anatomiques que présente, de manière constante, le corps thyroïde dans la maladie de Basedow. Comme il est logique de le concevoir, elles peuvent être partiellement retrouvées, mais mêlées à d'autres lésions, dans les affections du corps thyroïde, que l'on dit, en clinique, secondairement basedowifiées.

Ainsi les *goitres basedowifiés* de Pierre Marie nous apparaissent, au point de vue histologique, comme des goitres simples dans lesquels une strumite a déterminé, en un ou plusieurs points de la glande, la transformation basedowienne.

La thyroïdite basedowifiée n'est, croyons-nous, qu'une forme de passage entre la thyroïdite simple qui est le point de départ, et le goitre exophtalmique proprement dit qui est la maladie définitivement constituée. Anatomiquement, c'est un type qui ne peut guère être défini parce qu'on arrive en général trop tard pour retrouver les signes histologiques nets d'une thyroïdite en évolution. Peut-être est-on autorisé à considérer les amas lymphoïdes comme le seul vestige du processus inflammatoire à l'origine d'un Basedow-type.

Quant à la question du *cancer avec syndrome de Basedow*, voici, à notre avis,



Fig. 30. — Thyroïde normale du chien.

Chienne adulte normale, âgée de trois ans · dogue, pesant 20 kilogrammes. Le corps thyroïde était formé de deux lobes distincts sans région isthmique. Ces deux lobes, de volume égal, atteignaient chacun les dimensions d'une amende. — A, épithélium thyroïdien formé de cellules cubiques à noyau sphérique central, à protoplasma granuleux très chromophile, tapissant la paroi des acini; B, colloïde épaisse, homogène, · très rétractile, souvent fissurée sous l'action des réactifs; C et C', stroma interacineux formé de cellules conjonctives ou fibroblastes adultes et de fibres de collagène.

Fig. 31. — Hyperplasie compensatrice chez le chien.

Thyroïde régénérée de la même chienne, six mois après une exérèse presque complète. A l'opération, on a laissé une masse glandulaire ne dépassant pas le volume d'un petit pois. Cette masse s'était régénérée et, au moment de la seconde intervention, atteignait le volume d'une noisette. — A, épithélium formé de cellules cylindriques claires à noyau basal, tapissant la paroi des acini; B, colloïde ductile homogène chromophobe, peu rétractile, non fissurée; C, stroma conjonctivo-vasculaire adulte interacineux; D, amas plein formé de cellules épithéliales thyroïdiennes non différenciées.

Fig. 32. — Hyperplasie dans la maladie de Basedow-type. Femme, trente-cinq ans. Pièce opératoire.

La malade présentait une hyperplasie totale du corps thyroïde apparue en même temps que les autres signes du syndrome. — A, épithélium formé de cellules cylindriques claires à noyau basal tapissant la paroi d'acini de volume normal; B, colloïde ductile homogène, peu chromophile, ayant une légère tendance à se fissurer sous l'action des réactifs; C, stroma conjonctivo-vasculaire adulte; D, amas plein formé de cellules épithéliales thyroïdiennes non différenciées.

comment on peut la comprendre : dans tout Basedow il y a, outre l'hyperplasie, une ébauche d'atypie cellulaire. Ce double processus évolue fréquemment vers l'hyperplasie adénomateuse nodulaire; celle-ci peut aboutir au cancer, tout comme l'hyperplasie adénomateuse du foie ou de la muqueuse gastrique aboutit à l'adénocancer ou à l'épithélioma pylorique. Cette évolution peut être lente. Plus souvent elle est précoce.

Lésions du thymus et des ganglions. — Il y a longtemps que le thymus a attiré l'attention, par sa persistance ou par son hypertrophie, qui fut notée au cours d'autopsies. Mais ce sont surtout les chirurgiens qui ont montré, depuis quelques années, l'importance qu'il fallait attacher à cet organe dans la pathogénie du goitre exophtalmique. Pour notre part, nous n'avons retrouvé la persistance du thymus que dans un seul cas.

Enfin les altérations ganglionnaires qui consistent en une hypertrophie de tous les éléments lymphoïdes du cou, et parfois du thorax et de l'abdomen, coïncident en général avec l'hypertrophie thymique.

IV. Les théories pathogéniques de la maladie de Basedow. — Cette étude anatomique nous a permis d'envisager sur des bases solides la pathogénie de la maladie de Basedow.

Il est évident que ni la théorie nerveuse (centrale ou sympathique), ni la théorie polyglandulaire ne peuvent plus être soutenues.

La seule qui ait un substratum anatomique véritablement sérieux par sa constance est la *théorie thyroïdienne*, et peut-être, en certains cas tout au moins, *thyro-thymique* : le thymus nous paraît en effet jouer vraisemblablement un rôle dans la maladie de Basedow.

En terme de conclusion, on peut concevoir que le goitre exophtalmique est la résultante d'une thyroïdite ou d'une strumite inflammatoire, qui passe souvent inaperçue en clinique.

Quant à la lésion épithéliale thyroïdienne du Basedow, nous pensons qu'elle n'est pas une *hyperplasie simple*, mais plutôt une *dyshyperplasie*.

Cette dyshyperplasie thyroïdienne, qui donne lieu à une sécrétion excessive et adultérée, intoxique électivement divers organes ou éléments nerveux de manière à réaliser le syndrome de Basedow.

V. Comment on est amené, par l'étude anatomo-pathologique, a concevoir le traitement de la maladie de Basedow. — L'étude qui précède n'a pas un intérêt purement scientifique; elle aboutit à des conclusions d'ordre pratique qui permettent de concevoir une thérapeutique logique du goitre exophtalmique.

D'une façon générale on peut dire que seuls les traitements dirigés contre la

cause principale, sinon absolument unique de la maladie de Basedow, c'est-à-dire contre les altérations thyroïdiennes, semblent devoir être efficaces. Ces traitements comprennent quelques rares médications comme le salicylate de soude et le sulfate de quinine, les méthodes hémato-sérothérapiques, les méthodes opératoires, la radiothérapie.

Les premiers, médicaments anti-infectieux, ne peuvent agir qu'au début, alors que le processus inflammatoire est encore en évolution. Mais lorsque ce dernier a fait place au processus hyperplasique, il ne faut plus attendre de guérison que d'une thérapeutique agissant directement sur le corps thyroïde, sur ses éléments hyperplasiés et modifiés, ou encore sur les effets d'une sécrétion altérée.

Ainsi s'explique l'action bienfaisante ou même curative des sérums éthyroïdés, de la thymectomie et surtout de la radiothérapie, qui a l'avantage de s'adresser au thymus et au tissu lymphoïde néoformé, en même temps qu'à la dyshyperplasie thyroïdienne; et les résultats remarquables qu'elle a donnés constituent un des meilleurs arguments qui plaide en faveur de la théorie pathogénique, à laquelle nous nous sommes ralliés. On sait en effet que la radiothérapie compte aujourd'hui à son actif, de nombreux cas de guérison, surtout lorsqu'elle est instituée au début de la maladie de Basedow, et qu'elle s'adresse aux formes pures, essentielles de cette affection.

Hyperplasie compensatrice expérimentale du corps thyroïde, chez le chien et le singe. En collaboration avec J. Clunet. *Revue Neurologique*, n° 11, 15 juin 1914, p. 792.

Ces expériences sont venues étayer l'étude anatomique précédente. Nous avons réalisé l'hyperplasie compensatrice du tissu thyroïdien chez des animaux (chiens et singes) en enlevant la plus grande partie du corps thyroïde. L'image histologique de l'hypertrophie compensatrice était la suivante : sinuosité des parois de l'acinus; augmentation de volume des cellules dont les noyaux deviennent plus clairs, le protoplasma plus abondant et qui tendent vers le type cylindrique; modification, au moins partielle, de la colloïde qui devient ductile, chromophobe, par endroits, même granuleuse et soluble.

Cette image ne diffère de celle du Basedow-type que par l'absence des amas et follicules lymphoïdes, et des amas épithéliaux éosinophiles.

Maladie de Basedow et goitres basedowifiés. En collaboration avec L. Cornil. *Bulletin médical*, 27 novembre 1920, p. 1057.

La maladie de Basedow et la guerre. Critique de l'origine émotive du goitre exophtalmique. En collaboration avec L. Cornil. *Presse Médicale*, nº 77, 23 octobre 1920.

Il nous a paru intéressant, à l'appui de documents recueillis pendant la guerre, de rechercher si l'émotion jouait un rôle quelconque dans le déclenchement de la maladie de Basedow, ainsi que le prétendent les partisans de la théorie nerveuse du goitre exophtalmique.

Les 20 observations que nous avons rapportées dans ce travail sont nettement défavorables à cette théorie. Elles montrent que le nombre des maladies de Basedow observées durant la guerre ne semble pas avoir suivi proportionnellement l'augmentation considérable des chocs physiques ou moraux.

Atrophie et sclérose du corps thyroïde dans un cas de rhumatisme chronique déformant. En collaboration avec Lucien Cornil. *Revue Neurologique*, nº 11, 15 juin 1914, p. 779.

Parmi les différentes conceptions émises pour expliquer la pathogénie du rhumatisme chronique déformant, la théorie qui tend à considérer ce dernier comme une conséquence du dysfonctionnement thyroïdien est basée sur un nombre très restreint d'observations anatomo-pathologiques.

Dans le cas que nous avons rapporté, il s'agit d'un rhumatisme chronique déformant, ayant débuté il y a trente ans par une crise aiguë. L'examen anatomo-pathologique, pratiqué après autopsie, attira spécialement l'attention sur le corps thyroïde très atrophié, présentant de la sclérose interacineuse et périvasculaire très notable.

Étant donné l'âge de la malade (53 ans), l'examen clinique et l'étude histo-pathologique de la thyroïde, il ne s'agit pas ici de sclérose thyroïdienne dite sénile, mais bien d'un reliquat d'une thyroïdite d'origine ancienne.

Ce fait, joint à ceux fort peu nombreux connus jusqu'ici, mérite, pensons-nous, d'être pris en considération dans l'interprétation pathogénique de certaines formes de rhumatisme chronique.

Les idées que nous soutenions dans ce travail, il y a dix ans, sont de nouveau à l'ordre du jour, et l'on sait que la théorie endocrinienne du rhumatisme chronique rallie de nombreux suffrages.

Quelle place occupent les goitres dans la pathologie du corps thyroïde? — *Presse Médicale*, nº 76, 18 septembre 1912, p. 767.

J'ai exposé dans cet article un certain nombre de données nouvelles capables

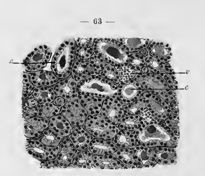


Fig. 33. — Corps thyroïde normal de rat blanc adulte (Grossissement : 1/370).
a, acinus thyroïdien ; *c*, amas de substance colloïde ; *v*, vaisseau capillaire contenant des hématies.

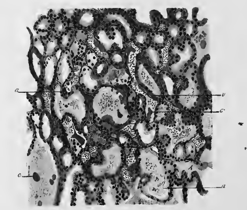


Fig. 34. — Goitre expérimental produit en neuf mois chez le rat blanc par ingestion d'eau strumigène non chauffée (Grossissement : 1/370).
A remarquer l'augmentation de volume et l'irrégularité d'un grand nombre d'acini, dont quelques-uns présentent sur leur paroi une ébauche de végétation.
a, acinus volumineux, à paroi irrégulière ; *c*, amas homogène de substance colloïde ; *c'*, colloïde dans un vaisseau capillaire (*v*).

d'éclairer quelque peu la question encore si obscure de la nature des goitres, dont la place n'est pas encore définie dans la nosographie des lésions thyroïdiennes.

Au point de vue de l'anatomie pathologique générale, les réactions morbides de la glande thyroïdienne, comme celles de tous les tissus de l'organisme, se ramènent, en fin de compte, aux deux grands processus suivants : réactions inflammatoires (infectieuses ou toxiques) et réactions néoplasiques; à celles-là appartiennent les thyroïdites infectieuses ou toxiques; à celles-ci les cancers thyroïdiens. Quant aux goitres, ils sont rangés, suivant la conception pathogénique que s'en font les auteurs, tantôt dans l'une, tantôt dans l'autre catégorie.

Mes recherches ont eu pour point de départ l'étude de corps thyroïdes de rats chez lesquels Répin avait provoqué des goitres en les abreuvant d'eaux goitrigènes.

Les lésions que j'ai observées sur ces pièces rappellent celles des goitres banaux. Macroscopiquement, il existe naturellement une augmentation de volume de la glande. Sur les coupes, on note l'irrégularité des acini thyroïdiens dont la plupart sont augmentés de volume, quelques-uns présentant même, sur leur paroi, une ébauche de végétation. Les vaisseaux sont plutôt dilatés, le stroma de la glande à peine visible est représenté par du tissu conjonctif jeune, très pauvre en fibres collagènes. A remarquer le peu de richesse de ces goitres en substance colloïde. Beaucoup d'acini sont vides, d'autres renferment de la colloïde sous forme, soit de petites boules ou de flaques homogènes, soit le plus souvent sous la forme d'une substance granuleuse amorphe prenant mal les colorants.

Ces recherches plaident en faveur de la nature inflammatoire lente et diffuse de la thyroïde dont l'agent causal spécifique est très vraisemblablement contenu dans l'eau.

Introduction à l'étude histo-pathologique du corps thyroïde — (Lésions élémentaires). En collaboration avec J. Clunet. *Presse Médicale*, n° 94, 25 novembre 1911.

Pour compléter nos recherches histo-pathologiques sur le corps thyroïde, nous avons fait une étude analytique et iconographique des différentes lésions de la glande thyroïde, en nous appliquant à simplifier, autant que possible, la terminologie souvent si confuse en la matière.

Nous avons cherché surtout dans ce travail, à préciser les principaux aspects morphologiques que peut présenter une coupe microscopique de glande thyroïde dans les divers états physiologiques et pathologiques.

Les *lésions élémentaires* peuvent en effet se ramener à un certain nombre de types, dont nous avons décrit les principaux, avec figures à l'appui, de telle sorte que le lecteur, même peu familiarisé avec l'histologie du corps thyroïde, puisse d'emblée lire les préparations d'un cas soumis à son examen, et en faire une description précise.

Intégrité des parathyroïdes dans le myxœdème congénital par agénésie du corps thyroïde. En collaboration avec Jean Clunet. *Société de Biologie*, 14 mai 1910, p. 818 et *Presse Médicale*, n° 6, 21 janvier 1911.

Nous avons pu étudier le système thyro-parathyroïdien de deux adultes myxœdémateux congénitaux. C'est là d'ailleurs un fait des plus rares et dont il n'existe dans la littérature médicale qu'une seule observation avant les nôtres; encore celle-ci concerne-t-elle un cas de myxœdème acquis.

Chez nos deux malades, le corps thyroïde était réduit au volume d'un grain de blé, et présentait une structure histologique embryonnaire tout à fait comparable à celle qu'on observe dans les premiers mois de la vie fœtale : quelques vésicules colloïdes visibles à l'œil nu, tapissées par un épithélium cubique à une seule couche (deux ou trois vésicules pour chaque lobe), et des travées épithéliales ramifiées dont les cellules tendent par place à se grouper en acini, mais ne paraissent pas sécréter de colloïde.

Quant aux parathyroïdes, leur structure, identique pour les deux glandes, ne diffère guère de celle que l'on observe chez les sujets jeunes et normaux : aspect semi-compact, nombreux spongiocytes; parmi les travées de cellules fondamentales quelques petits acini à contenu colloïde. Les cellules éosinophiles, peu abondantes, sont isolées ou groupées par petits amas surtout périphériques; pas de placards volumineux.

La longue durée du myxœdème (28 ans) chez nos malades aurait été tout à fait favorable, semble-t-il, soit à une transformation anatomique du tissu parathyroïdien en tissu thyroïdien, si cette transformation était chose possible; soit à une hyperplasie compensatrice intense, si la fonction thyroïdienne pouvait être suppléée par la fonction parathyroïdienne. Or, nous n'avons observé aucun de ces deux phénomènes, et nous devons, par ailleurs, faire remarquer que malgré l'intensité des phénomènes myxœdémateux chez nos malades, il n'existait ni contracture, ni tétanie, symptômes classiques de l'insuffisance parathyroïdienne.

Ces observations apportent une confirmation de plus à la doctrine de l'indépendance embryologique, anatomique et fonctionnelle de la glande thyroïde et des glandules parathyroïdes.

On peut donc conclure, de cette étude, que l'agénésie ou la destruction presque totale du tissu thyroïdien, ne s'accompagne ni d'agénésie, ni de destruction du tissu parathyroïdien.

Les parathyroïdes dans la maladie de Parkinson. En collaboration avec J. Clunet. *Revue Neurologique*, n° 5, 15 mars 1910, p. 314. *Archives de Médecine expérimentale*, n° 3, mai 1910, p. 462.

Nos recherches ont porté sur 4 cas de maladie de Parkinson dans lesquels nous avons procédé à un examen systématique de la série des glandes endocrines : thyroïde, parathyroïdes, hypophyse, pinéale, capsules surrénales et pancréas.

Dans 4 cas, nous avons retrouvé des glandes parathyroïdes augmentées de volume et présentant tous les caractères de l'hyperfonctionnement. Nous les avons interprétés comme des signes d'hyperplasie pathologique. Ces faits, joints aux résultats néfastes que nous a donné l'opothérapie, nous ont incité à combattre, preuves en mains, la théorie de l'hypoparathyroïdie qui était soutenue à l'époque, comme pouvant être à la base de l'étiologie de la maladie de Parkinson.

Voici les conclusions formulées à la fin de notre travail :

1° Dans la maladie de Parkinson, les parathyroïdes peuvent se trouver en état d'hyperplasie pathologique;

2° Dans la maladie de Parkinson, l'opothérapie parathyroïdienne ne paraît guère justifiée par des faits d'observation anatomo-clinique et la plus extrême prudence nous semble devoir être de rigueur dans son emploi.

Malgré la grande réserve dont nous avions eu soin de nous prémunir, nos conclusions ont été souvent mal interprétées. De différents côtés, à l'étranger notamment, on nous a fait dire plus que nous n'avions dit, en nous comptant parmi les auteurs partisans de la théorie parathyroïdienne de la maladie de Parkinson (théorie de l'hyperparathyroïdie). Or, les faits publiés par nous, avaient pour but de démontrer que la théorie de l'hypoparathyroïdie, soutenue à l'époque par plusieurs auteurs, ne pouvait être admise.

Les parathyroïdes. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. *Journal médical français*, 15 mars 1912.

Cet article didactique, paru au début de l'ère des travaux sur les glandes parathyroïdes, constitue une mise au point de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de ces glandes.

Les glandes à sécrétion interne; leurs rapports au point de vue de l'anatomie et de la physiologie pathologique. *Paris médical*, n° 32, 8 juillet 1911, p. 133.

Cet article, consacré à l'étude des glandes à sécrétion interne dans leur ensemble, date de l'époque où les syndromes polyglandulaires tendaient à prendre

une trop grande place en pathologie. Je me suis efforcé de montrer qu'avant d'user et d'abuser des syndromes polyglandulaires, il serait utile de se rendre compte de la fréquence et de la banalité même des lésions des glandes vasculaires sanguines trouvées à l'autopsie, en particulier au cours des infections qui terminent tant de maladies. On se rendrait compte ainsi de la fragilité anatomique des glandes à sécrétion interne, et l'on en viendrait à penser que leur altération, avec la symptomatologie qu'elles entraînent, sont le plus souvent les effets d'affections intercurrentes, en dehors il s'entend, des lésions massives qui troublent grossièrement leurs fonctions.

L'opinion que j'ai soutenue dans ce travail s'est d'ailleurs affirmée et accentuée dans mes travaux ultérieurs, où j'ai pu démontrer qu'on avait rattaché à tort, à certaines glandes endocrines, des manifestations morbides qui n'en étaient nullement responsables.

HYPOPHYSE

I. — **Présentation de sept chiens hypophysectomisés depuis quelques mois.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie*, 28 juin 1923, p. 1386.

II. — **Hypophysectomie et polyurie expérimentales.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie*, 29 novembre 1913, p. 483.

III. — **Hypophysectomie et atrophie génitale expérimentales. Contribution expérimentale à l'étude du syndrome adiposo-génital.** En collaboration avec J. Camus. *Revue Neurologique*, nº 24, 30 décembre 1913, p. 770.

IV. — **Polyurie expérimentale par lésions de la base du cerveau. La polyurie dite hypophysaire.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie*, 20 décembre 1913, p. 628.

V. — **Polyurie et polydipsie par lésions nerveuses; régulation de la teneur en eau de l'organisme.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie*, 24 janvier 1914, p. 121.

VI. — **Hypophysectomie et glycosurie expérimentales.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie*, 21 février 1914, p. 299.

VII. — **Hypophysectomie et glycosurie alimentaire.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie*, 28 février 1914, p. 344.

VIII. — **La glycosurie hypophysaire.** En collaboration avec J. Camus. *Paris Médical,* nº 18, 4 avril 1914.

IX. — **Polyurie par lésion de la région opto-pédonculaire de la base du cerveau; mécanisme régulateur de la teneur en eau de l'organisme.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie,* 9 mai 1914, p. 773.

X. — **Localisation anatomique des lésions de la base du cerveau provoquant la polyurie chez le chien.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie,* 30 mai 1914, p. 877.

XI. — **Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire; régulation de la teneur en eau de l'organisme.** En collaboration avec J. Camus. *Presse Médicale,* nº 54, 8 juillet 1914, p. 517.

XII. — **Polyurie expérimentale permanente (diabète insipide).** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie,* 29 mai 1920, p. 764.

XIII. — **Diabète insipide expérimental et atrophie génitale.** En collaboration avec J. Camus. *Société de Biologie,* 12 juin 1920, p. 901.

XIV. — **Polyurie expérimentale permanente et atrophie génitale.** En collaboration avec J. Camus. *Congrès de Physiologie de Paris,* 16 au 20 juillet 1920.

XV. — **Hypophysectomie chez le Chien et le Chat. Technique et résultats de 149 interventions.** En collaboration avec Jean Camus. *Société de Biologie,* 13 mai 1922, p. 1008.

XVI. — **Rapport sur les syndromes hypophysaires. Anatomie et Physiologie pathologiques.** En collaboration avec Jean Camus. *IIIe Réunion neurologique internationale annuelle,* 2-3 juin 1922. *Revue Neurologique,* nº 6, juin 1922, p. 622.

XVII. — **Le diabète insipide. Son origine infundibulo-tubérienne.** En collaboration avec Jean Camus. *Journal médical français,* t. XI, nº 8, 1922.

XVIII. — **Les fonctions attribuées à l'hypophyse.** En collaboration avec Jean Camus. *Journal de Physiologie, de Pathologie générale,* nº 4, 1922, p. 509 et 535.

XIX. — **Association et dissociation des syndromes infundibulo-tubériens.** En collaboration avec J. Camus et J. Gournay. *Revue Neurologique,* nº 2, février 1924, p. 266.

Il y a une dizaine d'années, imbu des doctrines régnantes sur le rôle grandissant et dominant des sécrétions internes, j'ai entrepris, avec mon ami Jean Camus, une série d'études expérimentales et anatomo-pathologiques sur l'hypophyse; et ce fut tout d'abord une réelle surprise pour nous de ne pas voir se vérifier

les notions considérées alors comme classiques. Au fur et à mesure que nos expériences et nos constatations histologiques se multipliaient, nous voyions les fonctions physiologiques primordiales, qui étaient attribuées à l'hypophyse, lui échapper, et nous étions naturellement conduits à rattacher à la région infundibulo-tubérienne la plupart de ces fonctions.

Il n'est pas sans intérêt de constater que, plusieurs années après nous, deux expérimentateurs F. Bremer et Percival Bailey, reprenant au laboratoire de Harvey Cushing nos recherches pour les contrôler, étaient saisis du même étonnement, leurs travaux venant entièrement confirmer nos résultats.

I. Étude expérimentale.

Le problème se complique du fait que la glande est accolée au plancher du 3e ventricule qui contient des centres de première importance et que les lésions, les traumatismes, les irritations méningées, les processus inflammatoires, les compressions, etc., qui intéressent l'hypophyse sont susceptibles, dans la majorité des cas, d'intéresser les centres nerveux voisins.

Les résultats si discutés, si discutables des recherches expérimentales, l'incertitude du mécanisme des syndromes hypophysaires s'expliquent facilement par les difficultés techniques de cette étude.

Pour différencier le rôle des centres nerveux de celui de l'hypophyse, nous nous sommes efforcés de pratiquer des ablations de cet organe sans léser le cerveau, et réciproquement, de déterminer des lésions et des irritations de la base cérébrale en respectant l'hypophyse.

Les ablations de l'hypophyse ont été toujours vérifiées par l'examen macroscopique et microscopique des pièces enlevées au cours des opérations et par l'examen macroscopique et microscopique de ce qui peut rester à la mort des animaux, que celle-ci ait été spontanée ou provoquée au bout d'un certain temps. Après les autopsies, nous avons d'autre part étudié avec soin la base du cerveau.

Ablation de l'hypophyse. — Deux techniques principales ont été employées par nous chez les animaux :

1° dans la *première*, on utilise la voie buccale. La gueule étant largement ouverte et bien fixée, on incise le voile du palais; on écarte avec deux fils les lèvres de l'incision; on trépane le sphénoïde au niveau de la selle turcique, la table interne apparaît bientôt mince, transparente, elle est enlevée délicatement. L'hypophyse se montre limitée par les sinus caverneux et coronaires. Le temps le plus délicat consiste à

l'extirper à l'aide de petites pinces courbes après l'avoir isolée de ses connexions.

Quand l'ablation a été bien faite, on obture la perforation de la base du crâne avec du ciment, on suture ensuite les parties molles.

2° La *seconde* technique que nous avons utilisée consiste à aborder la région hypophysaire par la voie pariétale, suivant la méthode de Harvey Cushing, P. Bailey et Bremer.

Lésions expérimentales de la base du cerveau. — Ces lésions peuvent être faites à l'aide d'une vrille, à l'aide d'un stylet porté au rouge, en pénétrant par la gueule et en perforant la région de la selle turcique. Elles peuvent être faites aussi à ciel ouvert, après avoir opéré comme pour l'ablation de l'hypophyse. On évite ainsi à coup sûr la lésion de cet organe.

Au cours de ces opérations ou dans les jours qui suivent, la mort est fréquente par hémorragie, par syncope, par anesthésie, par lésion nerveuse étendue, par des méningites lentes ou aiguës, etc.

Nos recherches ont porté surtout sur le chien et sur le chat. Nous avons fait aussi de nombreuses tentatives sur le singe, le lapin, le canard, etc.

En ne retenant que les opérations pratiquées sur le chien et le chat, nous avons opéré 195 animaux, soit 149 chiens et 36 chats.

L'ablation de l'hypophyse a été tentée sur 122 chiens et 27 chats; des lésions de la base ont été faites volontairement sur 37 chiens et 9 chats. Il est à noter que bien des animaux ont été opérés plusieurs fois, ce qui augmente encore le nombre de nos interventions. L'ablation de l'hypophyse a été tentée chez le chien 98 fois par voie buccale et 24 fois par voie temporale, soit 12 fois par double trépanation et 12 fois par trépanation unilatérale.

La mort est survenue dans les opérations par voie buccale 22 fois, soit pendant l'opération, soit en moins de vingt-quatre heures; 35 fois en quelques jours, 14 fois en quelques semaines, 12 fois en quelques mois (deux à onze mois). Par voie temporale, la mort s'est produite 7 fois en moins de vingt-quatre heures; 8 fois en quelques jours; 2 fois en quelques semaines; enfin 7 animaux étaient encore vivants au moment de la publication de notre dernier travail sur ce sujet.

I. ***L'hypophyse est-elle nécessaire à la vie? Causes de la mort dans les opérations sur la région hypophysaire.*** — Les causes de la mort dans les opérations sur la région hypophysaire sont nombreuses, et ce n'est qu'en multipliant ces interventions qu'il est possible d'avoir une opinion sur le rôle des lésions et de l'ablation de l'hypophyse dans les cas de mort.

Paulesco, Cushing, Biedl considèrent l'hypophyse comme nécessaire à la vie. Aschner est d'un avis opposé.

Les faits qui se dégagent de nos recherches montrent que la mort est fréquente dans toutes les interventions sur la région hypophysaire, soit qu'on fasse la piqûre de la base après avoir mis à nu l'hypophyse, soit qu'on fasse une ablation totale, et il n'apparaît pas que l'ablation totale soit sensiblement plus grave que les autres interventions; la longueur de l'opération paraît seulement exposer davantage l'animal aux complications. Dans un grand nombre de cas, par ailleurs, nous avons conservé en vie des chiens privés complètement d'hypophyse. L'hypophyse, dans ces cas, a été examinée histologiquement après ablation et la région hypophysaire a été l'objet d'étude complète après la mort, soit que celle-ci se soit produite après quelques mois, soit que les animaux aient été volontairement sacrifiés. Existait-il dans ces cas du tissu hypophysaire aberrant? Il est difficile de l'affirmer. En tous les cas, l'hypophyse en tant qu'organe différencié avait été enlevé en totalité et les animaux vivaient. L'hypophyse ne paraît donc pas nécessaire à la vie. Dans la plupart des cas, où la mort survient après ablation totale de l'hypophyse, on trouve à l'autopsie soit de la méningite, soit une hémorragie, soit une lésion étendue du 3e ventricule.

II. ***Manifestations urinaires. Polyurie passagère. Diabète insipide permanent. Glycosurie.*** — 1. *Polyurie passagère.* — Dans les premiers jours qui suivent l'hypophysectomie, il est fréquent d'observer une polyurie plus ou moins prononcée. La polyurie est le phénomène primitif; la polydipsie est seulement consécutive à la polyurie.

La polyurie, ainsi que nous l'avons établi, n'est pas due à l'ablation de l'hypophyse, mais à une lésion superficielle de la base du cerveau dans la région opto-pédonculaire, lésion difficilement évitable au cours de l'opération. Si l'hypophysectomie a été faite sans léser la base du cerveau, la polyurie ne se produit pas. Inversement, si la base du cerveau est lésée expérimentalement sans que l'hypophyse soit touchée, on peut observer une polyurie parfois fantastique, atteignant ou dépassant la moitié du poids de l'animal. La meilleure preuve qui puisse être donnée de l'absence d'intervention de l'hypophyse dans cette polyurie est qu'après ablation préalable de l'hypophyse, il est possible, en piquant la base du cerveau quelques jours plus tard, de faire apparaître, par cette simple lésion, une polyurie abondante.

L'étude attentive de la polyurie montre que les choses se passent comme si la région blessée faisait partie d'un mécanisme régulateur de la teneur en eau de l'organisme. En effet, les lésions peuvent donner (probablement suivant leur siège ou leur étendue) de la polyurie avec polydipsie parallèle, sans trouble de la régulation par conséquent, ou de la polyurie sans polydipsie consécutive, c'est-à-dire avec perturbation du mécanisme régulateur. Ce qui renforce cette conception, c'est que les lésions de la base du cerveau chez les chiens très jeunes n'ont pas, dans nos recherches,

provoqué de polyurie, comme si les centres qui interviennent dans ces phénomènes urinaires n'étaient pas encore bien développés chez le jeune chien. Ceci est conforme à ce qui se passe pour d'autres centres régulateurs, tels que les centres de la régulation thermique. Quant au mécanisme de la polyurie due à la lésion du tuber, il n'est pas encore, à notre avis, complètement élucidé.

2. *Diabète insipide permanent.* — Les lésions de la base du cerveau sont capables de déterminer non seulement une polyurie temporaire, mais de réaliser un véritable

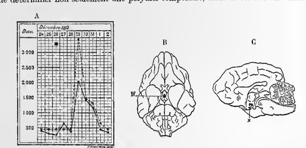


Fig. 35. — Chien. Amilcar (Poids 11 kg. 200) Piqûre de la base du cerveau le 26 décembre.

A la suite, on voit l'élévation de la courbe d'urine qui dépasse la quantité d'eau ingérée, ce qui prouve que la polyurie est primitive. Puis, le 29, quand l'animal peut boire à volonté, on observe une grande polyurie et une grande polydipsie. On le sacrifie le 1er mai suivant.

Autopsie. Infundibulum dilaté entr'ouvert; sur coupe inter hémisphérique, petites cicatrices de lésion ancienne dans la cavité indunfibulaire à droite. A gauche lésion douteuse. Tige intacte, hypophyse intacte.

A g. •—•—• courbes d'urines; - - - - courbes d'eau. — B. Base du cerveau avec infundibulum dilaté et altéré, If. — C, face interne de l'hémisphère droit avec en X la lésion.

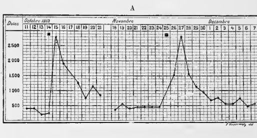
diabète insipide permanent. Nous en avons provoqué des cas aussi impressionnants que ces diabètes insipides signalés chez l'homme dans lesquels la quantité d'urine émise par vingt-quatre heures dépassait 25 à 30 litres. Nous avons vu des animaux de 6 kilogrammes uriner plus de 3 litres par jour pendant des mois. Un de nos chiens présente un diabète insipide depuis trois ans. Un cas semblable montre bien la réalisation d'une affection définitive chez l'animal telle qu'elle s'observe chez l'homme.

3. *Glycosurie.* — Chez l'homme, la glycosurie est fréquente dans les tumeurs de l'hypophyse; elle atteint parfois 400, 500 et 700 grammes par vingt-quatre heures. Chez le chien, nous avons très rarement observé la glycosurie après les opérations sur la région hypophysaire, ou quand elle apparaît, elle est toujours fugace. L'ablation seule de l'hypophyse ne la produit pas. Elle nous a paru dépendre d'une lésion de la base du cerveau; mais étant donnée la rareté et la fugacité du phénomène, nous n'avons pu en étudier le mécanisme, comme nous avons pu le faire pour la polyurie.

La glycosurie est réalisable plus facilement chez le chat que chez le chien, mais chez cet animal, elle est inconstante et également passagère.

Le fait le plus net qui ressort de nos recherches est que la glysocurie dite hypophysaire ne dépend pas de la privation d'hypophyse ; elle n'est sous la dépendance ni

A



B C

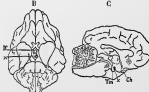


Fig. 36. — Chien, Alexandre (Poids : 11 kg. 500). Ablation de l'hypophyse le 14 octobre. Polyurie. Le 25 novembre, piqûre profonde suivie d'une polyurie plus durable.

Autopsie : Infundibulum un peu dilaté ; en arrière, lésion du tubercule mamillaire gauche indépendante de l'infundibulum. Sur coupe inter-hémisphérique, lésion superficielle du tuber, pénétrant à 3 millimètres et lésant le tubercule mamillaire gauche. Dans l'hémisphère droit, lésion symétrique, mais plus discrète. Dans la selle turcique restait un petit fragment de lobe glandulaire vérifié au microscope

A, les courbes d'urines avec en ■, les jours des interventions. — B, base du cerveau avec infundibulum If. dilaté et en X, la lésion. — C, hémisphère gauche avec, en X, la lésion superficielle intéressant le tubercule mamillaire, Tm.

d'une insuffisance hypophysaire, ni d'un hypofonctionnement de cet organe, contrairement à certaines opinions.

En conformité avec les travaux de Claude Bernard, avec ceux de Schiff et d'autres physiologistes qui ont montré que des lésions du névraxe, en des sièges variables, sont susceptibles de provoquer une glycosurie légère et transitoire, nous devons admettre que la glycosurie dite hypophysaire est un phénomène d'origine nerveuse centrale.

4. *Tolérance aux hydrates de carbone des animaux privés d'hypophyse.* — D'après

nos recherches, les différentes interventions sur l'hypophyse : ablations partielles portant sur un ou sur les deux lobes, ou ablation totale, ne modifient pas d'une façon appréciable la tolérance aux hydrates de carbone, ni les conditions d'apparition de la glycosurie alimentaire.

Les injections d'extraits concentrés de lobe postérieur, de lobe antérieur ou d'extrait total d'hypophyse ne modifient pas sensiblement, chez les animaux opérés, la limite de tolérance aux hydrates de carbone.

Ces conclusions ne sont pas conformes à l'opinion de Harvey Cushing. Il peut d'ailleurs y avoir des variations d'après les animaux et suivant les lésions produites.

III. ***Hypophyse et fonctions génitales.*** — L'ablation de l'hypophyse, quand elle est faite sans léser la base du cerveau, ne détermine pas d'atrophie des organes génitaux externes chez le chien. Plusieurs fois, nous avons vu des chiens, ayant subi l'hypophysectomie depuis quelques mois, conserver leur activité génitale et couvrir des chiennes. De même, une chienne pleine qui a subi une ablation complète de l'hypophyse a mis bas, quarante heures plus tard, des petits vivants, et les a allaités pendant quelques jours. Quelques mois plus tard, la même bête est entrée en rut, a été couverte plusieurs fois, mais n'a pas été fécondée.

Par contre, après quelques lésions expérimentales de la base du cerveau, nous avons noté de l'atrophie génitale chez le chien, ou tout au moins un arrêt de développement des organes sexuels et la suppression d'appétit génital.

Des chiennes ayant subi les mêmes lésions sont restées longtemps sans entrer en rut; deux d'entre elles, couvertes par des chiens, sont mortes après plusieurs semaines et l'on a trouvé des débris putrilagineux dans les cornes utérines.

Ce groupe d'expériences est peu nombreux, car une longue survie, beaucoup de soins et de surveillance sont nécessaires pour les réaliser. Elle nous conduisent à penser que l'ablation simple de l'hypophyse ne supprime pas les fonctions génitales et que le facteur important de cette suppression réside dans les lésions de la base du cerveau.

IV. ***Obésité et troubles génitaux.*** — Le syndrome adiposo-génital a été produit expérimentalement par Harvey Cushing, Bailey et Bremer, Aschner, etc., et le mécanisme n'en est pas compris de la même manière par tous les auteurs.

Plusieurs fois, après les lésions expérimentales de la base du cerveau, nous avons vu des animaux augmenter brusquement de poids, par surcharge graisseuse. Cette obésité est parfois soudaine et considérable, tel le cas de cet animal qui en quelques semaines est passé de 19 kilogrammes à 26 kilogrammes.

L'atrophie génitale que nous avons observée, associée avec l'obésité, constitue le syndrome classique décrit par Babinski et par Fröhlich.

Il y a plus, ce syndrome, ainsi que nous l'avons noté, peut être réuni au diabète insipide, et ceci de façon permanente, durable. L'ablation pure et simple de l'hypophyse, qu'elle soit totale ou partielle, n'a pas produit de semblables manifestations au cours de nos expériences.

V. ***Troubles du développement du squelette. Infantilisme. Gigantisme. Acromégalie.*** — Ascoli et Legnani, Aschner, ont provoqué expérimentalement des troubles du développement du squelette chez les animaux.

Nos recherches personnelles ne nous donnent pas les éléments suffisants pour tirer des conclusions précises relatives aux troubles de développement du squelette. Des lésions graves de l'hypophyse réalisées au cours d'ablations incomplètes, et même d'ablations complètes, ne nous ont pas paru entraver le développement général du squelette.

Il ne nous est pas possible de tirer non plus de conclusions nettes sur ce point, à la suite des lésions expérimentales de la base du cerveau. Il faut, pour résoudre ce problème, élever pendant des mois des chiens de même portée, les garantir contre les accidents, les maladies intercurrentes; jusqu'à présent, sauf dans quelques cas insuffisants, à notre sens, nos recherches n'ont pas été satisfaisantes. Les travaux antérieurs aux nôtres ne sont pas, sur ces chapitres, concordants.

VI. ***Rôle de l'opothérapie hypophysaire dans les syndromes dits hypophysaires.*** — Un argument fondamental, aux yeux des partisans du rôle essentiel de l'hypophyse dans le mécanisme des syndromes dits hypophysaires, est celui qui est tiré de l'opothérapie. A vrai dire, nous ne pensons pas que l'opothérapie ait souvent agi de façon éclatante et durable sur le syndrome adiposo-génital, ni sur l'acromégalie, ni sur l'infantilisme, ni sur le gigantisme, mais il est évident que dans de nombreux cas, entre les mains d'excellents observateurs, les manifestations urinaires ont été profondément modifiées. Ces modifications ont d'ailleurs été presque toujours passagères et limitées à la durée du traitement opothérapique. Les résultats thérapeutiques ont été, dans d'autres cas, inconstants, minimes ou nuls.

Nos conclusions, au point de vue de l'expérimentation opothérapique, sont les suivantes. Il convient dans la polyurie dite hypophysaire de distinguer deux phases : dans la première phase qui suit la lésion expérimentale, il semble que la polyurie obéisse à une force irrésistible, et l'opothérapie a peu d'action; le taux de l'urine monte même parfois violemment malgré l'opothérapie; — dans la deuxième phase, quand le diabète insipide expérimental est établi de façon durable, les conditions sont analogues à celles des cas de clinique humaine. Alors, chez les animaux, les extraits hypophysaires sont susceptibles de faire baisser le taux des urines, mais ceci de façon *variable* et *inconstante*. L'abaissement est parfois minime, parfois il

y a même élévation du taux des urines malgré le traitement. Quand l'abaissement a été obtenu, il n'est pas durable. Il y a sur la même courbe des urines des diminutions spontanées, indépendantes de toute opothérapie qui sont aussi importantes que celles qui peuvent être attribuées à l'opothérapie.

Quand bien même les résultats des injections d'extraits hypophysaires auraient une influence plus nette ou plus constante sur la polyurie, on ne pourrait en conclure que cette polyurie est d'origine hypophysaire. Gley, ainsi que nous le rappelions plus haut, a réagi contre cette tendance qu'ont parfois les médecins d'accepter la réalité de mécanismes pathogéniques, en s'appuyant sur les résultats d'injections d'extraits glandulaires. Nous-mêmes avons insisté, à propos de la polyurie, sur la différence qu'il y a entre l'injection d'un extrait de glande et la sécrétion normale *in vivo* de cette glande, et nous remarquions que, du fait qu'un extrait glandulaire injecté dans les veines fait contracter tel organe, il ne s'ensuit pas que la glande qui a fourni l'extrait ait comme rôle normal de faire contracter cet organe. Bien des extraits organiques injectés brusquement dans les veines font tomber la pression artérielle, vomir les animaux et rendent le sang incoagulable; il est invraisemblable que le rôle normal des organes qui ont fourni ces extraits soit de maintenir la pression basse et de faire vomir les animaux.

Pour en revenir à l'hypophyse, ses extraits font contracter l'utérus, c'est un point acquis; mais si l'extrait d'hypophyse de bœuf ou de taureau possède cette propriété, on est plutôt gêné si on essaye de tirer, de ce fait, une conclusion quelconque touchant le rôle normal de cette glande chez le bœuf ou le taureau. L'argument thérapeutique, disions-nous, nous apparaît ainsi quelque peu simpliste.

Dans quelques cas observés par nous ou par quelques-uns de nos collègues, une série d'agents thérapeutiques se sont montrés aussi efficaces que l'opothérapie hypophysaire, tels l'administration d'antipyrine, les injections de novocaïne ou d'autres substances non opothérapiques comme le lait (Ambard). L'action oligurique de beaucoup la plus prononcée a été fournie souvent par la ponction lombaire. Cette constatation enlève de la valeur aux arguments tirés des interventions chirurgicales sur l'hypophyse en clinique humaine. Les améliorations observées dans ces derniers cas ne peuvent-ils pas s'expliquer par un mécanisme analogue à la ponction lombaire, par des phénomènes de décompression, par des suppressions d'irritation de la base du cerveau?

En résumé, la série de nos recherches expérimentales nous a conduit à déposséder l'hypophyse de plusieurs fonctions qui lui étaient attribuées par les classiques et à rattacher à la base du cerveau la plupart des *syndromes dits hypophysaires*, pour en faire des *syndromes infundibulo-tubériens*. Ces conclusions ont été confirmées dans la suite par Houssay, Percival Bailey et F. Bremer.

II. — Étude anatomo-pathologique.

Cette étude est basée d'une part sur des constatations anatomo-pathologiques faites sur pièces expérimentales, d'autre part sur des observations anatomo-cliniques qui viennent à l'appui des résultats expérimentaux. Ces documents anatomiques nous ont permis de préciser le siège et l'étendue de ces lésions sur coupes microscopiques sériées.

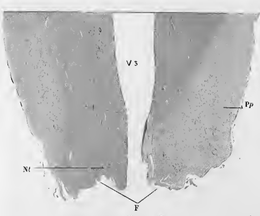


Fig. 37. — Coupe microscopique de la région infundibulaire du cerveau, chez un chien ayant présenté de la polyurie.

F, lésion superficielle, bilatérale, intéressant les noyaux du tuber ; Nt : noyau propre du tuber ; Pp, pied du pédoncule, V3, troisième ventricule.

Études sur coupes microscopiques sériées des pièces expérimentales. — Nous avons limité cette étude microscopique aux cas les plus démonstratifs.

Le cerveau moyen, formant un bloc comprenant la région hypothalamique, le tuber et l'infundibulum, a été débité, après inclusion à la paraffine ou à la celloïdine, en coupes sériées frontales ; celles-ci ont été colorées par l'hématéine-éosine pour la localisation des lésions, et par le bleu de Unna pour l'étude histologique des noyaux de la région.

Nous avons étudié trois séries différentes de cas :

La *première série* comprend des lésions de la base du cerveau faites par piqûre,

suivant notre procédé, et qui toutes furent suivies de polyurie transitoire ou permanente, réalisant dans ce dernier cas, le syndrome du diabète insipide expérimental.

La deuxième série comprend 2 cas d'hypophysectomie totale suivie de polyurie transitoire, et 2 cas d'hypophysectomie totale sans polyurie.

La troisième série comprend 2 cas dans lesquels les lésions ont été faites volontairement en dehors de la région tubérienne.

Or, l'étude microscopique de nos pièces expérimentales vient d'abord confirmer



Fig. 38. — Coupe microscopique du même chien montrant le détail des lésions à un plus fort grossissement. F, foyer de destruction pénétrant dans le tuber; *Nt*, cellules du noyau propre; rares et altérées; V, vaisseau avec infiltrat péri-vasculaire.

nos premières conclusions, à savoir *que le syndrome polyurique relève, non pas d'une lésion hypophysaire, mais bien d'une lésion superficielle de la région du tuber cinereum.*

De plus, cette étude microscopique nous a permis de préciser davantage la localisation des lésions qui déterminent la polyurie. Elle nous montre en effet que ce syndrome relève d'une lésion intéressant les *noyaux propres du tuber*, principalement dans leur partie moyenne et antérieure. Il ne semble pas que l'étendue en profondeur du foyer de destruction ait un rapport quelconque avec la plus ou moins grande durée de la polyurie, et que notamment le noyau para-ventriculaire

joue un rôle dans le déterminisme de ce symptôme. En effet, des lésions extrêmement superficielles peuvent s'accompagner de polyurie permanente. Celle-ci nous semble plutôt réalisée, lorsque les lésions sont médianes et intéressent symétriquement la partie la plus interne des deux noyaux du tuber.

Si l'on peut, à l'appui de faits expérimentaux vérifiés sur coupes microscopiques, affirmer qu'il existe au niveau du tuber cinereum un centre végétatif, régulateur

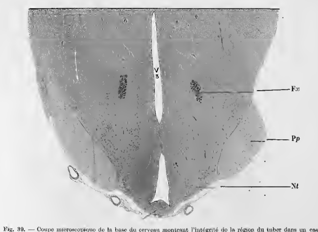


Fig. 39. — Coupe microscopique de la base du cerveau montrant l'intégrité de la région du tuber dans un cas d'hypophysectomie totale sans polyurie.

T, tuber normal; Nt, noyau propre du tuber; Fx : fornix; Pp, pied du pédoncule V3, 3e ventricule.

de la teneur en eau de l'organisme, et localiser ce centre dans les noyaux propres du tuber chez le chien, nos constatations anatomiques sont beaucoup moins précises en ce qui concerne la *glycosurie* et les *troubles adiposo-génitaux*. Jusqu'ici, en effet, elles ne nous permettent pas de dire pourquoi une lésion de la base détermine dans certains cas de la glycosurie et non dans d'autres. Nous n'avons pu préciser davantage le siège des lésions qui provoquent le syndrome adiposo-génital, que toutes nos expériences nous montrent cependant relever d'une lésion cérébrale et non pas d'une lésion hypophysaire.

D'ailleurs les recherches récentes de Percival Bailey et Bremer (1921) ont apporté des faits absolument confirmatifs de notre manière de voir.

Faits anatomo-cliniques. — Les idées nouvelles et un peu révolutionnaires que nous soutenions, à l'appui de faits expérimentaux, ont été d'abord vivement contestées par un certain nombre d'auteurs, tels que Spiegel, Marañon, Biedl, Frank, Hirsch, Marburg, qui, à l'appui d'observations anatomo-cliniques, sont restés partisans de la théorie hypophysaire du diabète insipide et du syndrome adiposo-génital. On nous a objecté notamment que des faits tirés de l'expérimentation ne pouvaient

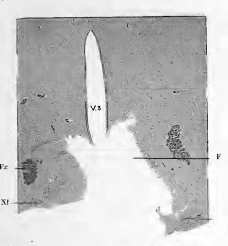


Fig. 40. — Coupe microscopique de la région moyenne du tuber, au niveau de l'insertion de la tige et montrant, dans un cas d'hypophysectomie suivie de polyurie, le tuber déchiqueté.

F, lésion irrégulière à peine visible à l'œil nu et empiétant de chaque côté sur les noyaux propres du tuber Nt. — V3, 3e ventricule. Fx fornix.

pas être strictement mis en parallèle avec les documents anatomiques et cliniques, et que l'existence, chez l'homme, d'un centre végétatif diencéphalique dont l'atteinte se traduirait par un diabète insipide était loin d'être démontrée.

Puis peu à peu, certaines observations anatomo-cliniques sont venues plaider en faveur de l'origine tubérienne de la polyurie ou du syndrome adiposo-génital. Telle l'observation de Claude et Lhermitte dans laquelle le syndrome polyurique était provoqué par une tumeur du 3e ventricule, avec intégrité de l'hypophyse. Telle également l'observation de Lereboullet, Cathala et Mouzon où il s'agissait

d'infantilisme dit hypophysaire par tumeur du 3e ventricule avec intégrité de l'hypophyse. Dans ces deux cas, l'infundibulum était complètement obturé par la tumeur, et ceci sans retentissement sur la glande elle-même. On retrouve également dans la littérature un certain nombre de cas de diabètes insipides attribués à des lésions de syphilis ou de tuberculose basilaire, ou à des lésions traumatiques de la région basilaire de l'encéphale dont Lhermitte a rappelé les principales ; mais dans aucun de ces faits les lésions histologiques de l'infundibulum n'ont été observées.

Nous avons pu personnellement mettre en évidence, dans un cas de diabète insipide, des lésions histologiques des noyaux du tuber, identiques à celles décrites par Lhermitte dans une observation analogue.

Ces observations anatomo-cliniques se superposaient très exactement aux résultats expérimentaux dont nous avons parlé. Ils nous ont conduit donc à admettre que, chez l'homme comme chez l'animal, le *syndrome polyurique* et le *syndrome génital* sont dus, non pas à une lésion du lobe postérieur de l'hypophyse ou de la tige hypophysaire, mais bien à une lésion des noyaux de l'infundibulum et du tuber cinereum. De ce fait, ils constituent, l'un et l'autre, des *syndromes infundibulo-tubériens.*

Pour le *syndrome glycosurique*, il en est très vraisemblablement de même ; mais cette question est encore imprécise et demande de nouvelles recherches.

Tels sont les principaux faits qui se dégagent de la série de nos travaux sur l'hypophyse et la région hypophysaire. Ces conclusions ont été acceptées, partiellement ou en totalité, par la plupart des auteurs qui prirent part à la discussion qui suivit notre rapport à la 3e Réunion neurologique internationale (juin 1922).

D'autre part, dans son rapport fait en juillet 1922 au IIe Congrès de pédiatrie, Pierre Lereboullet, en se ralliant entièrement à notre manière de voir, a montré l'importance des centres de la base du cerveau dans les dystrophies infantiles, ces centres pouvant être intéressés par les tumeurs de l'hypophyse et aussi par celles de l'épiphyse.

Au cours de la discussion qui suivit l'exposé de notre rapport à la 3e réunion neurologique internationale, Frédéric Bremer, entre autres, rappelant les recherches qu'il avait poursuivies avec Percival Bailey au laboratoire de Cushing à Boston, s'exprimait ainsi : « Nous connaissions les expériences de Jean Camus et G. Roussy. Les arguments qu'ils apportaient en faveur de l'origine nerveuse du diabète insipide étaient d'un grand poids ; mais comment pouvait-on concilier cette pathogénie avec le fait de l'action oligurique des extraits hypophysaires, souvent si frappante sur la polyurie du diabète insipide ? En ce qui concerne le syndrome adiposo-génital, ni les arguments cliniques, ni les arguments expérimentaux n'étaient concluants, et il nous semblait, d'autre part, invraisemblable qu'un syndrome paraissant aussi endocrinien,

si je peux ainsi m'exprimer, que le syndrome adiposo-génital, pût être produit par une lésion nerveuse. Nous fûmes bien obligés de l'admettre lorsque nous eûmes réalisé, sur le chien adulte, le diabète insipide, la cachexie dite hypophysaire et le syndrome adiposo-génital par des lésions extrêmement limitées du tuber cinereum. »

Nos recherches sur l'hypophyse ont donc abouti à déposséder cet organe d'une série de symptômes qui lui étaient attribués à tort, pour les rattacher à des lésions de la base du cerveau. Nous avons montré ainsi que la plupart des *syndromes dit hypophysaires* devaient être considérés comme des *syndromes infundibulo-tubériens.*

Les tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse. Essai de classification histologique. En collaboration avec Jean Clunet. *Revue Neurologique*, nº 17, 15 septembre 1911, p. 313; et *XXI*e *Congrès des Aliénistes et Neurologistes de France et des pays de langue française*, Amiens, 1-6 août 1911.

A propos de la question mise à l'ordre du jour à ce congrès, nous avons repris la classification des tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse, en nous basant sur l'étude de cas personnels.

Après avoir délimité exactement, du point de vue histologique, le cadre des tumeurs hypophysaires, par rapport aux lésions inflammatoires, nous avons proposé la classification suivante :

I. Malformations. — Résultant de vices de développement embryologique de l'organe : persistance du canal pharyngé à travers la base du crâne, persistance du canal épendymaire dans la tige pituitaire, dans la zone interlobaire ou en plein lobe glandulaire.

De ces malformations relèvent les différents kystes à parois organisées, *kystes congénitaux* (à ne pas confondre avec les kystes par ramollissement observés chez l'adulte, qui ne constituent pas des tumeurs à proprement parler), et les *épithéliomas pavimenteux* de l'hypophyse, développés aux dépens d'éléments épendymaires, cellules épendymaires aberrantes du lobe antérieur, ou cellules épendymaires du lobe postérieur.

II. Tumeurs épithéliales. — Nous en séparons, à l'encontre de certains auteurs : l'hyperplasie simple physiologique, l'hyperplasie simple pathologique, et l'hyperplasie adénomateuse, dont les caractères tant macroscopiques que microscopiques ne sont pas ceux des tumeurs.

Parmi ces dernières nous décrivons :

1º *Les adénomes*, qui comprennent trois types : les *adénomes à cellules claires*; *les adénomes à cellules foncées*, et *les adénomes à cellules cylindro-cubiques*.

2° *Les formes de transition.* — Entre l'adénome, tumeur nettement bénigne, et l'épithélioma, tumeur franchement maligne, il y a place pour des tumeurs qui, macroscopiquement et histologiquement, paraissent à la limite de la tumeur bénigne (adénome), encapsulée, non envahissante et non destructive, et de la tumeur maligne (épithélioma), rompant la capsule d'enveloppe pour devenir envahissante et destructive. Ce sont là en quelque sorte des formes intermédiaires en présence desquelles il est fort difficile de faire un diagnostic histologique précis. Et ceci d'autant plus qu'en matière de tumeur de l'hypophyse, l'un des principaux critères de malignité, les métastases, manquent ordinairement.

3° *Les épithéliomas.* — Pour l'hypophyse donc, comme du reste pour les autres glandes vasculaires sanguines, le critère histologique permettant de distinguer l'épithélioma de l'adénome est souvent très difficile à fournir.

Aussi, nous ne donnons l'étiquette d'*épithélioma* qu'aux tumeurs de l'hypophyse présentant les caractères de monstruosités cellulaires, de prolifération active (mitoses) et d'envahissement destructif, c'est-à-dire l'infiltration de la capsule, la prolifération à travers la loge conjonctive et méningée, l'envahissement du chiasma optique, des vaisseaux carotidiens, et de l'encéphale.

III. Tumeurs conjonctives. — Elles sont à notre avis très rares, et nous pensons que la plupart des sarcomes de l'hypophyse publiés dans la littérature, sont discutables, en tant que tumeurs d'ordre conjonctif. Nous croyons qu'il s'agit le plus souvent d'épithélioma très atypique, dont seule l'étude faite sur de multiples fragments permet d'identifier la nature.

Quant aux tumeurs bénignes de l'hypophyse, elles sont exceptionnelles.

Les tumeurs de l'hypophyse, leurs rapports avec l'acromégalie. *Congrès international de Pathologie*, Turin, 1911, et *Revue Neurologique*, n° 12, 30 juin 1912, p. 817.

J'ai envisagé la question sous les deux aspects suivants :

1° *L'acromégalie est-elle toujours causée par une tumeur de l'hypophyse?*

A cette question, je n'hésite pas à répondre par l'affirmative. Si l'on observe de si nombreuses divergences à ce sujet, cela tient en partie à ce que l'on ne s'entend pas d'une façon précise sur le terme de « tumeur de l'hypophyse » d'une part, et aussi sur ce qu'on doit entendre sous le nom de « syndrome acromégalique ».

Dans le travail analysé ci-dessus, nous avons défini le sens à donner au mot tumeur. D'autre part, les observations de soi-disant acromégalie sans tumeur de l'hypophyse, vérifiées à l'autopsie, méritent d'être sérieusement discutées; il s'agit là de pseudo-acromégalie (syringomyélie, cheiromégalie par exemple), ainsi que l'a bien montré le professeur Pierre Marie.

Partisan de la théorie pituitaire de l'acromégalie, j'y ajoute une théorie dyshyperplasique et je pense que la cause de l'acromégalie ne réside pas dans un hyperfonctionnement simple de la glande, mais bien d'un *hyperfonctionnement vicié* par le néoplasme, en somme d'un *dysfonctionnement glandulaire.*

2° *Toute tumeur de l'hypophyse détermine-t-elle l'acromégalie?*

Il est hors de doute que non, et qu'il existe de nombreux cas de tumeurs de l'hypophyse sans acromégalie. De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer ces faits négatifs.

C'est ainsi qu'on a invoqué l'âge du malade, la durée de l'évolution de la tumeur; on a pensé par exemple que chez le vieillard la néoformation hypophysaire peut avoir été arrêtée dans son développement par la mort du malade, si bien que les troubles acromégaliques n'ont pas eu le temps d'apparaître.

On a examiné également le système hypophysaire accessoire, sphénoïdien ou pharyngé, qui aurait été trouvé lésé dans quelques cas où l'hypophyse était altérée. Mais aucune de ces hypothèses n'a apporté jusqu'ici de solution suffisante.

Je pense personnellement que la solution du problème doit être cherchée dans la plus ou moins grande étendue de la tumeur par rapport au lobe glandulaire. L'examen microscopique sur coupes sériées de quatre cas de volumineuses tumeurs de l'hypophyse, non accompagnée d'acromégalie, m'a montré en effet la persistance, à la périphérie de la tumeur, d'une zone de tissu hypophysaire sain, en état d'hyperplasie. Ces constatations, que seules les coupes sériées permettent de mettre en valeur, donnent l'explication de l'absence de phénomènes acromégaliques qui exigent vraisemblablement une transformation néoplasique complète ou sub-complète de tout le tissu hypophysaire. Ces faits sont d'ailleurs à mettre en parallèle avec ceux que l'on observe au niveau d'autres glandes vasculaires sanguines, le corps thyroïde par exemple, ainsi que le prouve l'observation classique d'Eiselsberg dans laquelle l'apparition, de métastases osseuses, au cours d'un cancer du corps thyroïde avec myxœdème, fit disparaître momentanément les phénomènes d'insuffisance thyroïdienne.

Pour ce qui concerne les rapports entre le gigantisme et les tumeurs de l'hypophyse, je serais tenté de faire le même raisonnement, mais je ne possède aucun document personnel sur ce point. Quant aux rapports des tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse avec l'infantilisme ou le nanisme dit hypophysaire, je pense que les faits publiés jusqu'ici sont encore trop peu nombreux pour permettre une interprétation et qu'il est préférable de réserver momentanément la question.

III

CANCER ET TUMEURS

CANCER EXPÉRIMENTAL

I. — **Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron.** *Bulletin de l'Académie de Médecine,* juin 1922.

II. — **Cancer expérimental du goudron chez la souris blanche.** En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer,* nº 1, 16 janvier 1922, p. 8.

III. — **État actuel de nos recherches sur le cancer expérimental du goudron.** En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre. Conférence sur le cancer expérimental du goudron. Leenwenhoek-Institut. Amsterdam, 23-25 octobre 1922.

IV. — **Le cancer du goudron chez la souris.** En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre. *Presse Médicale,* nº 98, 9 décembre 1922.

V. — **La pénétration du goudron dans le derme de la souris badigeonnée.** En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre. *Société de Biologie,* 10 mars 1923, p. 603.

VI. — **A propos des épithélio-sarcomes. Discussion de leur interprétation.** En collaboration avec R. Leroux. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer,* nº 5, mai 1922, p. 296 et *Congrès du cancer,* Strasbourg, 23-24 juillet 1923.

L'emploi du goudron dans le domaine expérimental était de date toute récente quand j'ai entrepris, avec mes élèves Leroux et Peyre, une série de recherches sur cette question.

Le début de nos expériences remonte au mois d'avril 1921; elles ont été poursuivies au laboratoire du Service du cancer de l'Hospice Paul Brousse, et à la Faculté de Médecine de Paris.

Nos recherches ont été orientées vers les trois problèmes suivants :

Le premier, d'ordre très général, a trait à l'*influence du facteur terrain* dans le développement des tumeurs.

Le second est relatif au *mode de réaction de défense locale* de l'organisme vis-à-vis du cancer;

Le troisième enfin se rapporte à l'*histogenèse de certaines tumeurs* de structure complexe, dites *épithélio-sarcomes*, et touche à une question de pathologie générale encore très controversée : celle de la transformation possible d'un tissu en un autre tissu.

Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer. — Un premier fait d'ordre général se dégage de nos expériences. Il a trait au rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron.

Une même cause (ici le goudron), agissant dans des conditions identiques, ne provoque pas chez tous les animaux les mêmes effets, dans le même temps. Dans l'une de nos séries d'animaux, certaines souris ont présenté des tumeurs malignes (30 p. 100); d'autres des tumeurs bénignes (30 p. 100); d'autres des tumeurs qui ont régressé et disparu (10 p. 100); d'autres enfin ont paru complètement réfractaires à tout processus néoplasique (10 p. 100), quoique les conditions de l'expérience aient été exactement les mêmes. Ces différences ont été observées sur des souris d'un même élevage, de même âge, souvent de même portée, vivant dans la même cage, et qui toutes ont été badigeonnées avec la même solution de goudron.

Ces résultats mettent donc en valeur la différence assez importante qui existe dans l'état de réceptivité des animaux d'une même espèce et l'importance du rôle joué par le facteur terrain. Ils montrent qu'il existe dans la production expérimentale du cancer, comme pour le cancer par greffes, une immunité naturelle propre à certains individus. Si l'étude de l'immunité anticancéreuse, immunité naturelle ou artificielle à l'égard des greffes, est aujourd'hui bien connue, depuis les travaux d'Ehrlich et Bashford, il n'en est pas de même pour le cancer provoqué expérimentalement; les auteurs avaient peu insisté jusqu'ici sur ces faits que nous avons été les premiers à mettre en évidence.

En outre, nos expériences mettent également en valeur la prédisposition de certains animaux à faire des tumeurs bénignes et d'autres à faire du cancer; il y a donc là des différences notables dans la gamme des réactions néoplasiques.

A ce propos, il y a lieu également de souligner le fait suivant difficile à expliquer : quand, après badigeonnage au goudron, des souris présentent des tumeurs multiples, celles-ci se transforment le plus souvent en cancer. Quand, au contraire,

le début de la néoplasie est unique, ce sont les tumeurs bénignes qui sont les plus fréquentes.

Pour ce qui a trait au *sexe* où à l'*âge*, nous n'avons pu constater jusqu'ici de différence dans l'apparition des lésions. L'état physiologique de gestation ou de lacta-

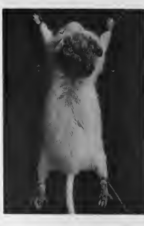


Fig. 41. — Souris n° 219, au deux cent huitième jour. Application de goudron en un point sur la nuque.

Volumineuse tumeur cornée avec base infiltrée, envahissant les oreilles de l'animal. L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'un épithélioma à globes cornés.



Fig. 42. — Souris n° 280, au deux cent quarantième jour. Application de goudron en traînée vertébrale.

Dans la région dorsale, deux masses cornées reposant sur une base indurée, adhérente aux plans profonds. Plus bas, ulcération lombaire avec bourrelet périphérique induré et fixé aux tissus sous-jacents. On a ici un exemple de tumeur à début multiple. L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'épithélioma.

tion, au contraire, nous a paru, dans un cas tout au moins, provoquer la régression de papillomes macroscopiquement bénins, mais nous ne tirerons aucune conclusion d'un fait isolé.

Chez un certain nombre d'animaux, avec la collaboration de M. Wolf, nous avons cherché à modifier le terrain, en soumettant les souris soit à un régime carencé ou vitaminé (vitamine A. B. C.) : huile de foie de morue, pommes de terre cuites, légumes verts, riz ou graines décortiquées, graines germées, soit à l'absorption de magnésie calcinée. Celle-ci a été administrée sous deux formes : soit d'une façon

préventive, trois mois avant le badigeonnage au goudron; soit en même temps que les applications de goudron. Ces expériences ne nous ont donné jusqu'ici aucun résultat.

De plus, au Congrès de Strasbourg, j'ai apporté avec Leroux et Peyre des docu-



Fig. 43. — Souris n° 229. — Infiltration épithéliomateuse profonde au-dessous de l'ulcération.
Envahissement des gaines lymphatiques périnerveuses : *a*) boyaux néoplasiques infiltrant le derme; *b*) tronc nerveux engainé de cellules cancéreuses; *c*) tronc lymphatique périnerveux gorgé de cellules néoplasiques.

ments relatifs à l'influence du siège du badigeonnage sur l'éclosion des tumeurs. Les expériences entreprises à cet effet nous ont montré que dans les badigeonnages en traînée, les tumeurs apparaissent avec une électivité remarquable dans la région interscapulaire. Dans les cas de tumeurs multiples le long de la traînée goudronnée, les premières lésions naissent toujours au niveau de la nuque et sont toujours plus volumineuses et plus malignes que celles de la région dorsale ou de la région sacrée. Ces faits démontrent que les diverses régions de la peau d'un même animal ne sont pas également aptes à produire du cancer malpighien.

De ces recherches il ressort que, si des causes très diverses peuvent produire du

cancer, les mêmes causes, agissant dans les mêmes conditions, n'en provoquent pas toujours. Ceci souligne encore une fois l'importance du rôle joué par *le facteur terrain* dans le cancer provoqué expérimentalement.

Les réactions de défense locale de l'organisme vis-à-vis du cancer. — Nous avons eu l'occasion de souligner, dans des travaux qui sont analysés plus loin, la valeur que prenait l'observation attentive des réactions de défense efficace de l'organisme, tant générales que locales, ou celle des phénomènes de déficience, au cours du traitement des cancers par les rayons X ou les rayons du radium. Nous étions donc tout naturellement portés à rechercher si, chez la souris blanche soumise à l'action du goudron, on pouvait déceler des modifications réactionnelles analogues, tout au moins locales, cet animal ne se prêtant pas à l'étude des réactions générales.

Ces recherches nous ont permis de mettre en évidence les phénomènes suivants :

1° *Réaction à type métaplasique du tissu conjonctif.* — Une de nos souris présentait une tumeur volumineuse assez riche en globes cornés, tumeur maligne en raison de son degré d'envahissement en profondeur. Sous cette tumeur, et la séparant partiellement mais d'une façon nette du tissu sous-jacent, on voyait une barrière épaisse et serrée de fibroblastes. Ceux-ci tirent nettement leur origine du tissu adipeux plus profond dont les éléments cellulaires métaplasiés s'ordonnent, pour opposer un obstacle à l'extension de la tumeur. Il y a donc là une signature du rôle défensif du stroma conjonctivo-vasculaire, qui non seulement essaye d'enrayer la progression du néoplasme en profondeur, mais encore concourt à la résorption des masses épithéliomateuses qui avaient déjà pénétré dans l'hypoderme.

Cette réaction de défense paraît évidemment insuffisante, mais sa présence n'en est pas moins intéressante ; elle rappelle la réaction fibroblastique et scléreuse constatée dans le cancer humain.

2° *Réactions à type de polynucléaires.* — Il est fréquent de rencontrer, au niveau de la base des tumeurs du goudron, une infiltration inflammatoire à polynucléaires.

La distribution topographique de cette infiltration rappelle la disposition de la barrière fibroblastique signalée plus haut. Les polynucléaires forment une nappe soulignant la tumeur et l'isolant du tissu sous-jacent. La présence de ces nappes purulentes pourrait être interprétée comme une simple réaction inflammatoire par infection secondaire d'une tumeur ulcérée. Nous ne pensons pas qu'il en soit toujours ainsi, car nous avons souvent observé de larges fissures épithéliales où des ulcérations plus ou moins vastes se montraient indemnes de toute réaction suppurée.

En résumé, nous pensons avoir montré qu'il existe, chez la souris blanche porteuse de tumeurs du goudron, des réactions de défense locale de l'organisme en tous points comparables à celles que l'on connaît chez l'homme. C'est là un fait de biologie

générale qui présente, du point de vue expérimental, un intérêt capital, puisqu'il

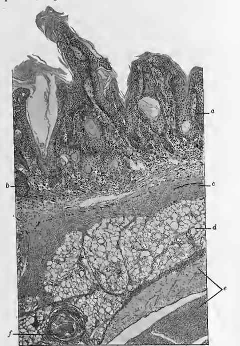


Fig. 44. — Souris n° 249, au deux cent quinzième jour.

Réaction défensive fibroblastique au-dessous d'un épithélioma du goudron : *a*) revêtement malpighien normal; *b*) boyaux néoplasiques infiltrant le derme; autour d'eux on distingue les macrophages chargés de goudron sous forme de grains noir foncé; *c*) barrière fibroblastique épaisse et serrée, formée par métaplasie progressive du tissu adipeux sous-jacent; *d*) tissu conjonctivo-graisseux en réaction inflammatoire avec infiltrat de cellules libres; *e*) masses musculaires; *f*) globe corné en voie de résorption, représentant un boyau épithéliomateux ayant pénétré profondément; il est entouré par une réaction à la fois fibreuse et cellulaire, visible sur le dessin; à cette réaction s'ajoutaient des cellules géantes macrophagiques de corps étrangers qu'on ne distingue pas ici.

nous met en mesure d'étudier sur l'animal les divers modes de réactions favorables ou défavorables créées par des processus thérapeutiques variables.

La nature et l'histogenèse des tumeurs dites : épithélio-sarcomes. — L'examen histologique du cancer du goudron nous a fourni parfois des tumeurs à structure complexe, dites *épithélio-sarcomes.*

L'étude de ces tumeurs, dont nous avons rencontré trois exemples chez la souris, et que nous avons pu comparer avec un cas humain récemment observé, nous a



Fig. 45. — Souris n° 222 au deux cent quatre-vingt-dixième jour. Application de goudron sur la nuque. Épithélioma malpighien en haut et à gauche de la figure. Au centre, vaste zone d'aspect nettement sarcomateux, avec nombreux tourbillons visibles à ce faible grossissement.

incité à reprendre la discussion des épithélio-sarcomes, sur la genèse desquels on est loin de s'entendre aujourd'hui.

Chez 3 souris, nous avons obtenu une tumeur à structure complexe, formée d'un épithélioma malpighien à globes cornés, associé à une prolifération donnant très exactement l'image d'un sarcome fuso-cellulaire, avec tourbillons entrecroisés de cellules allongées et avec lacunes sanguines.

Dans l'un de nos cas, l'épithélioma et le sarcome sont intimement mélangés, à ce point qu'il est impossible, dans les zones de transition, de différencier les cellules épithéliomateuses des cellules sarcomateuses. Mais en examinant les coupes attentivement, on trouve de quoi résoudre le problème. En effet, en certains points de ces tumeurs, on voit les cellules fusiformes s'organiser concentriquement autour

d'un masse composée de cellules en voie de dégénérescence cornée. Dans le protoplasma des cellules apparaissent des grains d'éléidine, puis de la kératine; un véritable globe épidermique est constitué. Les éléments composants, quoique morphologiquement d'aspect fusiforme, ont conservé biologiquement leurs propriétés évolutives épithéliales, puisqu'ils reproduisent des globes cornés au même titre que les cellules superficielles du corps muqueux de Malpighi.

L'étude des métastases, dans deux de nos cas, nous apporte un argument de



Fig. 46. — Souris n° 222 au deux cent quatre-vingt-dixième jour. Même tumeur que fig. 8, vue à un plus fort grossissement. A noter l'aspect fusiforme des éléments tumoraux, la présence de quelques monstruosités nucléaires et, au centre, un globe corné caractéristique formé par les cellules tumorales.

plus en faveur de la thèse que nous soutenons. Alors que la tumeur cutanée présente une structure à type fuso-cellulaire pur, dans les noyaux métastasiques pulmonaires, l'aspect épithéliomateux malpighien est des plus évidents. Dans un troisième cas enfin, si les métastases pulmonaires présentaient le type malpighien à globes cornés, un noyau secondaire cardiaque était nettement fuso-cellulaire.

En dernière analyse, nous pensons qu'en s'attachant plus aux caractères évolutifs que morphologiques des éléments cellulaires d'une tumeur, pour en identifier la nature, on doit interpréter les épithélio-sarcomes comme des épithéliomas purs. Et il nous semble parfaitement logique d'admettre qu'une tumeur épithéliale, à tendance proliférative prononcée, soit amenée, au cours de l'infiltration des tissus,

à modifier la forme de ses cellules pour leur permettre de se faire plus aisément place au sein d'éléments plus ou moins serrés. Ainsi les cellules épithéliales prennent par endroits le type fuso-cellulaire, tout en conservant leur nature épithéliale, comme le prouve la formation de globes cornés. Il y a bien là, si l'on veut, métaplasie au sens étymologique du mot, mais il s'agit uniquement, à notre avis, d'une *métaplasie apparente*, c'est-à-dire de *forme et d'aspect*, et non d'une *métaplasie réelle*, c'est-à-dire de *fonction*.

C'est pourquoi, et sans vouloir bien entendu nier la possibilité de l'association de tumeurs épithéliales et conjonctives malignes, nous pensons que, sinon toutes, du moins une partie des tumeurs étiquetées : épithélio-sarcomes ou carcino-sarcomes, doivent être interprétées comme des tumeurs à tissu unique, des épithéliomas, prenant en certains points l'aspect fuso-cellulaire, c'est-à-dire comme des *épithéliomas fuso-cellulaires*.

Le cancer expérimental du goudron chez le lapin. — Sur quelques modifications du stroma conjonctif. En collaboration avec R. Leroux et Ed. Peyre. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 3, mars 1924, p. 164.

Le lapin offre sur la souris de nombreux avantages pour l'étude expérimentale du cancer du goudron. Animal plus résistant et vivant plus longtemps, il permet une observation de plus longue durée et se prête à des études histologiques qu'il est impossible de faire sur un petit animal comme la souris. En effet, il est aisé de pratiquer des biopsies en série sur l'oreille du lapin qui est l'organe de choix pour cette étude, comme l'ont montré Yamaghiwa et Itchikawa; ceci permet de suivre pas à pas les phénomènes locaux qui président au développement d'une tumeur, aussi bien en ce qui concerne les éléments néoplasiques eux-mêmes que les tissus avoisinants envahis par le cancer.

Au cours des recherches que nous poursuivons, nous avons été frappés par un fait dont l'étude des biopsies en série nous a permis de poursuivre l'analyse : des tumeurs épithéliales, présentant les caractères histologiques indiscutables du cancer, sont susceptibles, soit après cessation du badigeonnage, soit même au cours des applications de goudron, de subir une régression spontanée et même d'aboutir à une disparition complète.

Notre matériel d'étude comporte deux séries de lapins qui ont été badigeonnés suivant une technique différente.

Une première série de 6 animaux a été mise en expérience en janvier 1923; 3 lapins ont reçu des applications de goudron sur la face interne de l'oreille et 3 sur la face externe. L'application du goudron a été pratiquée sur une oreille seulement

et répétée à intervalles de huit jours, après nettoyage préalable de l'oreille au xylol ou à la vaseline. Avec cette technique on obtient du cancer au bout de quatre à cinq mois seulement.

Une deuxième série de 6 lapins a été commencée en août 1923, avec badigeonnages de l'oreille suivant le même procédé. Puis, et à partir du mois d'octobre 1923, nous avons modifié entièrement notre technique; les lapins ont été badigeonnés plus

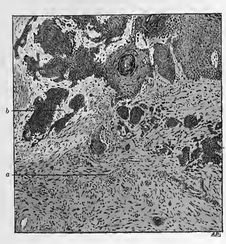


Fig. 47. — Lapin n° **1647**. — Épithélioma malpighien à globes cornés formé de lobules, parfois dégénérés comme dans la partie centrale de la figure. — Pas de mitoses. — Stroma collagène dense et serré au-dessous de la tumeur (*a*) encore lâche et dissocié au milieu des amas épithéliomateux (*b*).

fréquemment, tous les deux jours, au niveau d'une oreille et toujours à la face interne. Avant chaque badigeonnage la face interne de cette oreille a été minutieusement grattée et nettoyée au moyen d'une pince à dissection. Par ce procédé on obtient du cancer en quelques semaines.

Il ressort de l'étude de nos observations, que les modifications du stroma conjonctif apparaissent avec une constance remarquable et suivant un type parallèle à l'évolution régressive ou proliférative des cellules tumorales. En effet, la régression des éléments tumoraux coïncide avec l'épaississement scléreux progressif du stroma; au contraire, quand il s'agit d'une tumeur en activité

proliférative croissante, il n'existe dans le stroma envahi aucun signe de réaction scléreuse; et qui plus est, lorsqu'une tumeur est restée longtemps bénigne et limitée en profondeur par une épaisse barrière scléreuse, celle-ci se dissocie en bandes conjonctives plus grêles et plus lâches, au moment

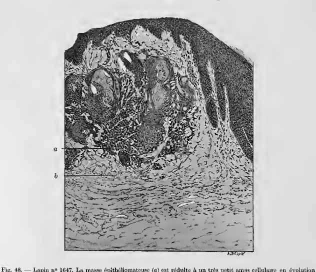


Fig. 48. — Lapin n° 1647. La masse épithéliomateuse (*a*) est réduite à un très petit amas cellulaire en évolution cornée. Le stroma conjonctif (*b*) s'est resserré, et prend l'aspect et les réactions tinctoriales de la substance hyaline.

même où les cellules néoplasiques présentent des signes d'activité proliférative.

Il semble donc possible de conclure de tels faits, qu'il existe une relation évidente entre l'accroissement néoplasique et la dissociation du stroma conjonctif d'une part, la régression tumorale et la densification du stroma d'autre part. Il nous est toutefois impossible à l'heure actuelle, en nous basant sur notre matériel d'étude, d'aller plus loin, et de chercher à savoir si les modifications du stroma précèdent celles de la tumeur, ou si c'est le phénomène inverse qui se passe.

Mais les quelques faits que nous venons de rapporter se rattachent à des questions d'ordre théorique et pratique d'une plus vaste portée générale.

Si l'on veut, en effet, préciser le sens exact, de nos résultats, on aboutit à cette conclusion que le cancer est susceptible de guérir spontanément. Ce fait, admis par quelques auteurs, nié par d'autres en ce qui concerne le cancer humain, semble trouver un appui dans nos observations.

Le lapin paraît être un animal tout particulièrement apte à réaliser la guérison spontanée de tumeurs histologiquement cancéreuses. On peut, il est vrai, objecter qu'il est difficile de conclure de l'animal à l'homme, mais il semble toutefois que l'on puisse raisonner par analogie.

A plusieurs reprises, à propos des cancers du col de l'utérus, des cancers cutanés ou bucco-pharyngés et des cancers du sein, nous avons déjà insisté sur l'importance qu'il faut, croyons-nous, attacher à l'étude du stroma. Or, les faits constatés dans le cancer du goudron chez le lapin sont très comparables : les réactions considérées, dans nos observations de cancer humain, comme répondant à un stroma du type favorable, ressemblent aux réactions constatées chez le lapin, au cours de la régression spontanée des tumeurs; et inversement, ce que nous avons interprété sur les biopsies humaines, comme réactions de type défavorable, se rapproche des aspects histologiques rencontrés chez le lapin au cours du développement des tumeurs malignes à évolution rapide.

Il est évident que nous n'avons pas encore vu personnellement de cancers humains guérir spontanément et totalement; mais on comprend la portée de cette notion nouvelle : un animal chez qui il est facile de faire du cancer, tel que le lapin, peut fournir, non pas quelques stades du processus de guérison spontanée, comme il est possible d'en observer dans les cas de guérison partielle chez l'homme, mais bien ce processus dans son évolution complète.

Contribution à l'étude du milieu intracellulaire dans la cellule vivante. Action de certaines substances chimiques sur la cellule cancéreuse. En collaboration avec M. Wolf. *Archives néerlandaises de Physiologie de l'Homme et des Animaux*, t. VII, 1922, p. 562.

La cellule cancéreuse est particulièrement favorable à l'étude des phénomènes endocellulaires dus à l'action des différentes substances chimiques, soit en solution isotonique et neutre, soit en solution chimique active.

Il nous a paru qu'il y avait dans cette étude un moyen d'apprécier la valeur biologique de certaines modifications histologiques et de serrer ainsi de plus près l'un des problèmes les plus difficiles de l'histophysiologie cellulaire.

En soumettant le tissu cancéreux à l'action de diverses substances chimiques, on peut distinguer deux grandes formes de modifications cellulaires : la *condensation* et la *dilution*, mais il n'est pas possible encore de préciser à quel mécanisme physico-chimique répondent ces aspects, ni quelle est exactement la part prise par le noyau dans ces modifications. Celle-ci nous semble faible ou nulle jusqu'ici, mais ce fait mérite de nouvelles recherches.

Quoi qu'il en soit, l'on est d'ores et déjà en droit de penser que les deux aspects morphologiques cellulaires, *concentration* et *dilution*, répondent à des réactions vitales et évolutives complètement différentes. L'aspect de condensation cellulaire semble répondre à une atténuation des phénomènes vitaux et à un ralentissement évolutif, tandis que l'aspect de dilution cellulaire semble répondre à des phénomènes inverses; ces aspects cytobiologiques peuvent être provoqués à volonté par les éléments chimiques parmi lesquels nous retiendrons les groupes K, NH^4, Calcium, Manganèse et Zinc.

I. — **Le cancer chez les animaux.** En collaboration avec M. Wolf, *Annales de Médecine*, t. VIII, n° 6, décembre 1920, p. 462.

II. — **Le cancer expérimental.** En collaboration avec M. Wolf. *Annales de Médecine*, t. IX, n° 1, janvier 1921, p. 51, et n° 2, février 1921, p. 130.

III. — **Le cancer des plantes.** En collaboration avec M. Wolf. *Annales de Médecine*, t. IX, n° 1, janvier 1922, p. 75.

IV. — **Le cancer spontané et le cancer provoqué chez les animaux.** *Société de Pathologie comparée*, 9 mai 1922.

V. — **Le sarcome infectieux des poules.** En collaboration avec M. Wolf. *Presse Médicale*, n° 34, avril 1923.

VI. — **Les acquisitions récentes fournies par l'étude expérimentale du cancer.** *Paris Médical*, n° 7, 16 février 1923.

VII. — **Étude expérimentale du cancer.** *Presse Médicale*, n° 20, 8 mars 1924.

Dans ces différents articles documentaires, j'ai cherché à mettre au point la question du cancer expérimental, en utilisant d'une part les résultats de mes recherches personnelles, et d'autre part les travaux publiés dans la littérature.

CANCER EN GÉNÉRAL

I. — **A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col de l'utérus par les rayons X et le radium.** En collaboration avec S. Laborde, R. Leroux, et Ed. Peyre. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer,* juin 1922, p. 431; et *Société de Biologie,* juin 1922, p. 213.

II. — **A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col de l'utérus par les rayons X et le radium** (2e note). En collaboration avec S. Laborde, R. Leroux et Ed. Peyre. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer,* décembre 1922, p. 586.

III. — **A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col de l'utérus par les rayons X et le radium** (3e note). En collaboration avec S. Laborde, R. Leroux et Ed. Peyre. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer,* mars 1923, p. 178.

IV. — **Traitement du cancer du col de l'utérus par le radium. Importance de l'étude du stroma conjonctivo-vasculaire.** En collaboration avec R. Leroux. *Revue de Chirurgie,* décembre 1922, p. 499.

V. — **Renseignements tirés de l'étude histologique dans le traitement des épithéliomas malpighiens par les radiations.** En collaboration avec S. Laborde et R. Leroux. *Congrès du cancer,* Strasbourg, 1923. *Comptes Rendus,* IIe volume, p. 131.

Nous avons voulu utiliser le matériel important dont nous disposions dans notre service du cancer de Villejuif, pour chercher à élucider certains points relatifs à l'action biologique du rayonnement sur les tissus néoplasiques. Dans ce but nous nous sommes attachés surtout, au moyen de biopsies en série, à l'étude du stroma conjonctivo-vasculaire.

Du point de vue doctrinal, ces recherches nous ont conduits à des résultats très sensiblement conformes à ceux fournis par nos études chez l'animal, et qui sont résumés dans le paragrapbe précédent;

Du point de vue pratique, nous avons été parmi les premiers à signaler

l'intérêt que cette étude pouvait avoir, dans le traitement des cancers par les rayons.

Les effets du radium dans la thérapeutique des cancers sont à l'heure actuelle l'objet d'études histologiques intéressantes, et ceci d'autant plus que les résultats fournis par l'examen microscopique sont parfois en contradiction apparente : action bienfaisante par destruction du néoplasme et stimulation du stroma dans son processus de métaplasie scléreuse; action défavorable caractérisée surtout par la nécrose du tissu conjonctivo-vasculaire, sans destruction des éléments cancéreux.

L'étude microscopique pratiquée au moyen de biopsies est susceptible de fournir des renseignements de divers ordres; elle permet de déterminer d'une part l'architecture et la morphologie des éléments néoplasiques, et d'autre part, l'état du stroma conjonctivo-vasculaire.

La nature histologique d'une tumeur, le mode d'évolution de ses éléments, leur vitalité apparente et la proportion de mitoses sont des éléments qui permettent d'en apprécier la radio-sensibilité, et qui peuvent servir de base pour établir la technique du traitement par les radiations. Mais, si l'examen des éléments tumoraux eux-mêmes présente un réel intérêt, les modifications du stroma ont également une grande importance. C'est à l'étude de ces dernières que nous nous sommes attachés dans ce travail.

Nous avons d'abord posé en principe qu'une même dose de radium, appliquée dans les mêmes conditions, chez deux sujets différents, en vue de détruire deux néoplasmes analogues, n'auront pas forcément la même action sur le stroma conjonctif. Celui-ci ne reste pas indifférent et l'on peut constater, soit les signes d'une réaction de défense active, soit au contraire des signes de déficience plus ou moins prononcés; parmi ces derniers, les altérations des parois vasculaires paraissent être les plus importants. Toutefois ces modifications favorables ou défavorables du stroma conjonctif nous semblent directement liées au mode de résistance de l'organisme en général. C'est lui qui oriente, dans tel ou tel sens, les réactions locales du tissu conjonctivo-vasculaire d'une tumeur soumise au rayonnement du radium.

Ces premières recherches, nous ont conduits aux déductions suivantes :

1° L'étude par biopsies en série d'un cancer du col de l'utérus, au cours du traitement radiothérapique, et celle des réactions hématologiques également poursuivies en série dans les conditions indiquées ci-dessus, donnent des renseignements qui marchent de pair et qui revêtent des types très différents suivant que l'évolution se fait vers la guérison ou vers l'envahissement progressif et la mort.

2° L'étude locale des réactions histologiques d'une tumeur, et notamment l'étude de son stroma conjonctif et de ses vaisseaux, semble comporter des éléments de

pronostic importants. C'est ainsi que l'altération du stroma avec lésions fibrinoïdes en flammèches nécrotiques, avant tout acte thérapeutique, doit être interprétée comme un élément de pronostic défavorable. Par contre, un stroma intact peut se trouver momentanément lésé après l'action du radium, mais bientôt apparaissent les symptômes d'une cicatrisation rapide.

3° L'examen du sang des cancéreux paraît fournir un moyen de prévoir et de

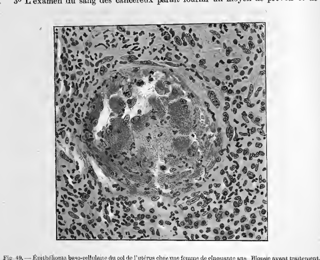


Fig. 49. — Épithélioma baso-cellulaire du col de l'utérus chez une femme de cinquante ans. Biopsie avant traitement. Grossissement 400/1.

Au centre de la figure, un vaisseau dont la paroi est en nécrose fibrinoïde, sur les deux tiers de sa circonférence. Dans le tiers supérieur on distingue encore nettement la limite du vaisseau. Dans la lumière, on voit des noyaux de polynucléaires en pycnose et quelques volumineuses cellules néoplasiques dont une en mitose. Pas de thrombose.

suivre les réactions générales de l'organisme au cours du traitement par les radiations. En effet, il ne faut pas seulement tenir compte des phénomènes de radio-sensibilité et de l'action locale des rayons sur le néoplasme, mais il est important aussi de connaître la manière dont l'organisme réagit, pour en tirer des déductions pronostiques et des indications dans le mode de traitement à instituer.

Lorsqu'*avant tout traitement,* la formule hématologique est défavorable, l'irradiation par les rayons X ou γ du radium, pratiquée avec la technique et les méthodes

habituelles, a tendance à accentuer les troubles généraux. Il y aura donc lieu, dans ce cas, d'agir avec prudence et de modifier le mode habituel de distribution des doses de rayonnement.

Lorsqu'*avant tout traitement*, la formule hématologique est favorable, l'irradiation peut en amener momentanément l'altération, mais celle-ci est en général passagère et le pronostic reste bon.

Dans notre communication au Congrès de Strasbourg, et comme suite à nos recherches précédentes, nous avons apporté des faits relatifs aux épithéliomas spino-cellulaires de la peau et de la cavité bucco-pharyngée.

Nous avons groupé ainsi 32 *observations de tumeurs malpighiennes de la face, des lèvres et de la cavité bucco-pharyngée.*

Dans un *premier groupe*, nous avons classé les épithéliomas de la face, de la cavité bucco-pharyngée, des lèvres et des sinus pour lesquels nous avons pratiqué une seule biopsie avant tout traitement.

Dans un *deuxième groupe*, nous avons réuni 4 malades chez lesquels nous avons suivi, sur des biopsies en série prélevées après traitement, les modifications histologiques des cellules néoplasiques et du stroma.

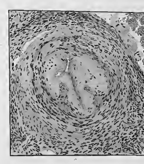


Fig. 50. — Épithélioma du col de l'utérus. — Biopsie faite soixante jours après le traitement. Grossissement 150/1.

Au centre de la figure, un vaisseau avec épaississement considérable des parois vasculaires; sclérose hyaline et oblitération progressive de la lumière. Dans le stroma péri-vasculaire, il existe également une sclérose conjonctive. Il y a donc ici évolution vers la guérison, avec sclérose conjonctive et disparition totale de tous les éléments néoplasiques.

Dans un *troisième et dernier groupement*, nous avons placé les malades, au nombre de 9, qui avaient déjà été traités par les rayons X ou le radium dans les mois précédents, et pour lesquels la première biopsie n'est que l'homologue des biopsies après traitement dont nous venons de parler. Cette étude nous a conduit aux conclusions suivantes :

L'étude combinée, du type histologique, du nombre des mitoses et du stroma d'un épithélioma peut donner des renseignements susceptibles de guider la thérapeutique par les radiations. Dans l'essai de classification que nous avons proposé, il y a en effet une corrélation assez exacte entre les données fournies par le microscope, et par l'évolution clinique.

Il est nécessaire toutefois de faire des réserves, afin d'éviter une schématisation

trop absolue qui risquerait d'être forcément erronée, en raison des multiples facteurs qui interviennent.

Les données histologiques n'ont de valeur que si elles sont rapprochées de l'aspect macroscopique de la tumeur, de son étendue, de son degré d'envahissement, de ses métastases. Il va sans dire qu'un épithélioma très étendu de la bouche, par exemple, avec métastases ganglionnaires, n'a guère de chance de guérir par les radiations, même si sa formule histologique le classe parmi les cas favorables au traitement.

Ce n'est donc que pour des formes de tumeurs encore limitées, justiciables d'une thérapeutique avec quelques chances de succès, que les renseignements histologiques de cet ordre pourront être utilisés.

A propos de la durée d'irradiation dans la curiethérapie des cancers malpighiens. Valeur de l'étude des mitoses et du stroma conjonctif. En collaboration avec Simone Laborde et Roger Leroux. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 6, 1923, p. 467.

A l'occasion des deux malades qui font l'objet de cette présentation, nous nous sommes proposés de discuter la valeur des facteurs qui peuvent servir à déterminer la durée des irradiations dans le traitement des épithéliomas malpighiens.

Chez la première de nos malades (épithélioma malpighien à type intermédiaire, sans mitoses visibles, avec stroma en bon état), pour des doses égales, des durées d'irradiation différentes variant du simple au triple ont produit, sur une même tumeur, des résultats identiques au point de vue clinique et histologique.

Dans la seconde (épithélioma baso-cellulaire d'évolution lente, à mitoses très rares, avec stroma en bon état), une guérison de marche normale a été obtenue par l'emploi d'une dose favorable donnée en un temps relativement court (quatre jours).

De tels faits montrent que l'étude des mitoses est à elle seule insuffisante pour permettre de fixer l'intensité optima d'irradiation d'une tumeur. L'étude du stroma est un élément important qui peut aider dans cette détermination.

Il est permis de penser que les tumeurs susceptibles de guérir avec des techniques d'irradiation différentes sont celles dont le stroma présente des signes d'activité. Au contraire, un stroma déficient exige que l'intensité d'irradiation soit définie avec une précision beaucoup plus grande. Peut-être est-ce dans cette voie qu'il faut chercher des indications susceptibles d'être utilisées en radiothérapie.

Statistique de la mortalité par cancer chez le vieillard. En collaboration avec R. Leroux. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 2, février 1922, p. 69.

Une foule de données telles que l'âge, le sexe, les professions, les conditions d'apparition, le siège des tumeurs, leur nature nous ont été fournies par les statistiques. Parmi ces données, les unes paraissent définitivement acquises, telle la fréquence du cancer suivant les sexes ou suivant les organes atteints. Nous insisterons cependant sur cette conclusion que l'on retrouve dans toutes les statistiques, mais qui est particulièrement marquée dans celle que nous rapportons, à savoir la grande proportion des tumeurs épithéliales (33 cas) vis-à-vis des tumeurs conjonctives (1 cas).

D'autres notions par contre méritent d'être discutées; telle la notion d'âge. On sait qu'il est classique encore aujourd'hui de dire que le cancer augmente de fréquence au fur et à mesure que l'on avance en âge et qu'il frappe particulièrement le vieillard. Or, cette notion ne répond pas à la réalité des faits.

Toute proportion gardée vis-à-vis de la diminution du nombre des individus en vie à l'âge de soixante ans et au delà, le chiffre de 34 cancers que nous avons observés sur 400 autopsies nous paraît particulièrement faible, et pourtant dans 13 cas, le diagnostic de cancer ne fut établi qu'à l'autopsie ou à l'examen microscopique. Notre statistique comporte donc des cas, qui ne doivent pas compter dans la plupart des statistiques officielles. Elle nous a montré aussi que chez le vieillard, la mort était due à une affection intercurrente totalement étrangère au processus cancéreux, dans les deux tiers des cas.

I. — **Le problème du cancer.** *Journal médical français*, 11 novembre 1922.

II. — **La lutte sociale contre le cancer.** *Presse Médicale*, 7 février 1923.

III. — **L'immunité dans le cancer.** En collaboration avec M. Wolf. *Biologie médicale*, n° 8, 1923.

IV. — **Le cancer.** En collaboration avec M. Wolf. Article de 401 pages, avec 148 figures originales, in *Nouveau Traité de Médecine*. — Masson et Cie, édit., Paris, 1922.

V. — **L'état actuel du problème du cancer.** Un volume de 192 pages, avec 19 figures. Collection « Science et Civilisation » Gauthier-Villars et Cie, édit., Paris, 1924.

Dans les divers articles énumérés ci-dessus, ainsi que dans ma monographie sur le Cancer, du Traité de médecine, ou dans mon livre sur le Problème du cancer, je me suis efforcé de présenter la question, non pas du seul point de vue anatomo-

pathologique, mais aussi du point de vue biologique et social, en m'adressant avant tout à des médecins.

Ne pouvant résumer le contenu de ces ouvrages dont certains chapitres, comme ceux traitant de l'Anatomie pathologique, du Cancer expérimental ou du Traitement, sont appuyés essentiellement sur des faits personnels, je me bornerai à reproduire ici les quelques pages qui servent d'introduction à mon livre sur l' « État actuel du Problème du Cancer ». Elles résument parfaitement l'idée directrice que j'ai suivie au cours de ces travaux.

Le Problème du cancer est aujourd'hui, comme il l'était hier, une des préoccupations dominantes des médecins et des biologistes. La multitude des recherches poursuivies depuis des siècles par les savants du monde entier n'ont pu en effet apporter jusqu'ici de solution satisfaisante à cette difficile question.

Mais ce problème n'est pas limité au seul domaine scientifique. La fréquence et la gravité du cancer, l'importante mortalité qu'il provoque, le placent parmi les grands fléaux qui frappent l'humanité, à côté de la tuberculose, de la syphilis et de l'alcoolisme. N'oublions pas en effet que, d'après les données statistiques les plus récentes, il meurt chaque année en France, plus de 40 000 personnes de cancer, 500 000 au minimum dans le monde ; et ces chiffres sont certainement au-dessous de la réalité.

Ainsi la question du cancer intéresse non seulement les spécialistes, médecins ou chirurgiens, mais encore les hygiénistes, les sociologues, tous les intellectuels curieux de connaître les choses de la vie et les multiples causes qui peuvent en troubler le rythme normal.

Et, chemin faisant, en défrichant le vaste domaine du Problème du cancer, j'ai cherché à élargir le débat et à dégager les enseignements d'ordre général qui découlent des acquisitions apportées en médecine depuis des siècles, non seulement en ce qui concerne le cancer lui-même, mais aussi en ce qui intéresse les grands problèmes soulevés par l'étude des Sciences médicales.

Cette étude nous a permis de retrouver, au cours de l'évolution du progrès scientifique, l'application du grand principe de Descartes : de l'influence des méthodes sur les résultats, et ceci aussi bien dans les sciences positives, comme les Mathématiques, la Physique, la Chimie, que dans les Sciences biologiques.

Un rapide coup d'œil jeté en arrière dans l'histoire de la Médecine et du cancer nous montre comment, dès le XVIII[e] siècle, sous l'influence de la doctrine cartésienne, les Sciences biologiques se sont débarrassées des idées nébuleuses de la métaphysique du moyen âge, pour s'engager dans la voie réellement scientifique de l'observation des faits positifs.

Cette étude nous montre aussi comment, à chacune des grandes étapes de l'histoire de la Médecine, les progrès sont presque toujours l'effet direct du per-

fectionnement d'une technique. Ces progrès, nous les voyons suivre dans le cours des siècles leur déroulement régulier, avancer pas à pas, puis tout à coup faire un bond en avant, à la suite du bouleversement révolutionnaire apporté par la découverte ou le perfectionnement d'un procédé technique d'observation.

C'est ainsi que la pratique de la dissection et des autopsies a permis à des Morgagni, des Bichat, des Laënnec de jeter les premières bases de l'Anatomie générale et de l'Anatomie pathologique ; que la découverte du microscope par Lœwenhoek a conduit Johannes Müller et Virchow à établir les fondements de l'Histologie pathologique ; que les découvertes de Pasteur enfin sont venues bouleverser de fond en combles les idées alors classiques en Pathologie et éclairer définitivement l'un des plus grands problèmes biologiques : celui de l'infection.

C'est ainsi encore, que plus près de nous, les découvertes des rayons X par Rœntgen, des substances radioactives par Becquerel et les Curie, celles des colloïdes par Graham, ont permis l'interpénétration des sciences physiques et chimiques avec la biologie et ont abouti à la création de sciences nouvelles telles que la Biochimie et la Chimie physique.

L'étude du Problème biologique du cancer est restée longtemps dominée par les concepts purement morphologiques tirés de l'observation anatomo-pathologique ou anatomo-clinique, méthode qui, depuis plusieurs siècles, régnait en maîtresse et maintenait la Pathologie trop éloignée de la Physiologie.

On doit à la méthode morphologique une foule de données fondamentales, en ce qui concerne le cancer.

On lui doit la connaissance de la structure intime de la cellule cancéreuse, du mécanisme de l'accroissement tumoral et des phénomènes de la cancérisation des tissus jusque dans leurs plus infimes détails. On lui doit aussi l'analyse du processus cancéreux jusqu'à son point de départ au niveau de la cellule, ce qui a permis de ramener le phénomène essentiel du cancer à un *phénomène cellulaire*.

Mais il faut reconnaître que les efforts des micrographes ont été impuissants à pénétrer plus loin dans le mécanisme de la cancérisation, et que la cause première qui transforme la cellule normale en cellule cancéreuse nous échappe encore complètement. En effet, les images fournies par l'étude microscopique de coupes histologiques correspondent à des aspects d'un moment donné de la vie cellulaire, et nous renseignent bien plus sur les effets que sur les causes d'un phénomène vital.

« De la morphologie — comme l'a dit très justement Frédéric Houssay — on ne peut tirer un enseignement complet que par la comparaison incessante entre la forme et le fonctionnement étudié par la physiologie. »

Aussi l'étude morphologique, malgré les perfectionnements des appareils d'optique et des techniques histologiques modernes, est-elle incapable de nous renseigner sur

la constitution et le mécanisme intime de la matière vivante, et à plus forte raison sur le problème de la cancérisation cellulaire.

Mais voici que l'étude biologique moderne oriente les recherches sur une voie nouvelle.

A l'étude de la *forme*, on joint celle de la *fonction*; aussi depuis quelques années l'histologie et la cytologie sont-elles en pleine évolution. La cellule n'est plus considérée comme une unité composée d'éléments simples, mais bien comme un organisme complexe dans lequel interviennent les multiples phénomènes de force et de mouvement. Et — nouvel exemple de l'influence des méthodes sur les résultats — l'emploi de l'ultramicroscope, de la cinématographie microscopique, des cultures cellulaires et des colorations vitales nous permettent maintenant d'étudier la cellule vivante et nous montrent qu'une foule de notions classiques sur la structure cellulaire doivent être complètement réformées.

L'Histologie physiologique, entre les mains des Bayliss, des Prenant, des Bouin, des Policard, est fondée et remplacera désormais l'ancienne Histologie morphologique. En même temps l'Histophysio-pathologie, dont les données commencent à peine à être appliquées en Médecine, semble déjà, aidée des résultats fournis par l'étude expérimentale, diriger les recherches sur le cancer vers une voie nouvelle.

Mais ces données de Physiologie et de Biologie n'ont pas servi uniquement à éclairer les questions relatives à l'origine du cancer; elles ont eu leur répercussion immédiate sur le traitement de cette terrible maladie. Ce sont elles qui sont aujourd'hui à la base de la thérapeutique des tumeurs par les radiations et qui ont permis d'en régler les applications. Aussi ces méthodes comptent-elles déjà à leur actif de nombreuses guérisons.

En dernière analyse, le Problème du cancer, ramené par les morphologistes à un problème cellulaire, se précise aujourd'hui de plus en plus, à la lueur des données nouvelles de la Chimie physique. Celles-ci permettant d'étudier, sous un aspect nouveau, la constitution même de la matière vivante, apportera peut-être un jour la solution du mystère de la vie cellulaire et des multiples causes qui peuvent en troubler le fonctionnement normal.

I. — **Sur un cas de tumeur lombaire révélée par une métastase osseuse à type d'hypernéphrome.** En collaboration avec Ch. Villandre et R. Leroux. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 19 janvier 1920, p. 7.

II. — **Tumeurs du rein dites hypernéphromes et tumeurs primitives de la surrénale.** En collaboration avec R. Leroux. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, novembre 1920, p. 288.

En reprenant, pour les discuter, les différents points sur lesquels est basée la théorie de Grawitz, on relève :

1° *Des arguments anatomiques* : fréquence des hypernéphromes au pôle supérieur du rein. Or, nous avons pu constater sur les cas que nous avons eus entre les mains

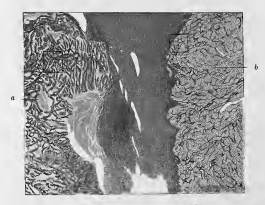


Fig. 51. — Tumeur épithéliale du rein, présentant à gauche, un aspect papillaire et pseudo-canaliculaire avec des végétations revêtues de cellules sombres (*a*).
A droite, nappe de cellules claires, spongiocytaires avec stroma conjonctif très grêle (*b*).

que ce siège n'avait rien d'électif. L'aspect macroscopique et la couleur d'autre part n'ont jamais pu, à eux seuls, faire poser le diagnostic d'hypernéphrome.

2º *Des arguments histologiques* qui consistent en la présence de boyaux pleins formés de cellules claires chargées de graisse, en contact avec les vaisseaux, et en l'absence de formations canaliculaires. Nous avons montré qu'au point de vue architectural, on pouvait rencontrer, dans les hypernéphromes, des aspects canaliculaires et papillaires, et que, d'autre part, au point de vue morphologique, les tumeurs

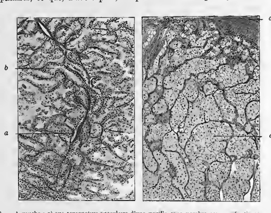


Fig. 52. — A gauche : *a*) axe conjonctivo-vasculaire d'une papille avec nombreuses ramifications; — *b*) aspect canaliculaire avec cellules foncées en bordure. — A droite : *c*) stroma conjonctif, bande principale donnant naissance à des cloisons secondaires plus fines; *d*) cellules du type spongiocytaire comblant les interstices du réseau conjonctif.

d'origine rénale, aussi bien que celles du type Grawitz, comportaient des cellules claires et des cellules foncées.

L'existence de vices de développement avec capsules surrénales aberrantes et inclusion intra-rénale fournit à Grawitz une des bases de son hypothèse. Cependant on peut, avec l'appui de l'anatomie comparée, émettre avec Brault un doute sérieux sur cette opinion, en opposant les tumeurs rénales chez l'homme et chez le cheval. Chez cet animal, en effet, les inclusions surrénaliennes sont fréquentes et les néoplasies rénales n'ont pas le type hypernéphrome.

Enfin, Grawitz s'appuyait sur la présence de lipoïdes dans les cellules des hypernéphromes pour en déduire l'identité avec les spongiocytes surrénaux. Les travaux de Th. Panzer tendent à démontrer la différence entre ces deux variétés de graisse : les lipoïdes surrénaux contiendraient du phosphore et de l'azote, alors que ceux des tumeurs du rein n'en comporteraient pas.

A l'appui de l'étude d'un certain nombre de tumeurs primitives du rein, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

Dans l'immense majorité des cas, et à la condition de multiplier les points examinés, il est difficile, et même impossible de retrouver une image histologique permettant de séparer les tumeurs du rein dites *hypernéphromes*, des autres néopla-



Fig. 53. — Épithélioma du rein à type hypernéphrome.
a) nappe de cellules claires sans architecture spéciale; — *b*) deux aspects pseudo-canaliculaires, avec bordure de cellules claires; — *c*) stroma conjonctif.

sies épithéliales rénales. Nous avons vu d'autre part combien les arguments invoqués pour faire de ces tumeurs des dysembryomes surrénaliens étaient sujets à caution; cependant que les points de ressemblance entre les hypernéphromes et les épithéliomas du rein à forme papillaire et végétante étaient multiples. D'ailleurs, de l'avis même des partisans de la théorie de Grawitz, il est souvent très difficile de faire un diagnostic différentiel entre ces deux variétés de tumeurs.

Aussi sommes-nous tout naturellement conduits à admettre qu'il y a, entre ces deux formes de tumeurs, non pas une différence originelle, mais une diversité purement morphologique, celle-ci répondant à des stades évolutifs différents de la même

tumeur. Ceci revient à dire qu'à la forme typique, c'est-à-dire à l'*épithélioma papillaire et végétant du rein*, correspond une forme atypique qui n'est autre que la tumeur dite *hypernéphrome*.

L'étude de faits, comme ceux que nous avons étudiés, montre en effet tous les stades de transition entre ces deux variétés de tumeurs et justifie entièrement notre manière de voir.

A propos du « Périthéliome ». Revue critique des faits publiés. En collaboration avec Pierre Ameuille. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 16 janvier 1911, p. 29; — 20 mars 1911, p. 143; — *Premier Congrès international de Pathologie*, Turin, 1911.

Nous avons repris, avec notre collègue Ameuille, l'étude du périthéliome. En nous appuyant sur des cas personnels et en faisant la revision critique des cas publiés dans la littérature, nous sommes arrivés à cette conviction, que rien ne permet de considérer le périthéliome comme un groupe autonome de tumeurs.

Le point de départ de nos recherches fut une tumeur volumineuse du rein qui présentait, sur deux fragments pris au hasard, l'aspect du périthéliome. En certains points de cette tumeur, l'aspect de l'épithélioma végétant avec amas conjonctivo-vasculaires et cellules allongées était tout à fait caractéristique. Ailleurs, on avait affaire à un épithélioma malpighien des plus nets, avec formation de globes cornés. Il s'agissait donc d'un épithélioma du rein ayant son point de départ dans le bassinet, et l'aspect périthéliomateux n'était ici qu'une apparence.

Dans une autre tumeur de la région fessière, si vasculaire qu'on avait pu, à l'œil nu, la considérer comme un angiome, un aspect périthélial typique existait en plusieurs points.

Nous avons encore retrouvé des aspects périthéliomateux plus ou moins typiques dans une série de tumeurs épithéliales ou conjonctives ayant subi des processus de dégénérescence.

Après avoir passé en revue les cas qui, dans la littérature, sont étiquetés *périthéliomes*, nous sommes arrivés à cette conviction que l'aspect périthélial peut être réalisé dans un nombre de circonstances trop différentes pour permettre de reconnaître au périthéliome une entité propre dans le cadre des tumeurs.

Nous avons distingué les différentes alternatives suivantes :

1° L'aspect périthélial peut être dû à la structure histologique normale de l'organe où siège la tumeur. C'est le cas des tumeurs des glandes carotidiennes, coccygiennes, surrénales. Ici, à l'état normal, les cellules que l'on rencontre dans ces

glandes, et quelle que soit la façon dont on les interprète, sont en contact direct avec les vaisseaux. Il n'y a donc rien que de naturel à ce que les tumeurs développées aux dépens de ces organes en reproduisent la disposition typique. Il va sans dire, qu'en ce qui concerne les glandes carotidiennes et coccygiennes dont la structure normale est mal connue, il est séant de rester sur une prudente réserve.

2° Dans les tumeurs d'origine nettement conjonctive, l'aspect périthéliomateux est réel, mais susceptible d'interprétations différentes. Il peut se présenter dans différentes conditions, comme par exemple dans les tumeurs des centres nerveux où les vaisseaux sont revêtus d'une gaine lymphatique qui peut devenir le siège de proliférations périvasculaires. Mais. pour ces tumeurs. l'appellation histologique de lymphangio-endothéliome serait plus justifiée, puisqu'elle aurait le mérite de rappeler leur origine.

3° Dans les tumeurs épithéliales ou conjonctives, l'aspect périthélial n'est qu'une pure apparence due au remaniement de la tumeur par des processus de nécrose ou par des hémorragies. Telles sont, dans l'ordre conjonctif, les tumeurs de la choroïde, où l'on peut d'ailleurs, à côté des aspects périthéliomateux typiques, retrouver des régions où la tumeur s'affirme comme étant de nature sarcomateuse franche. Telles sont, dans l'ordre épithélial, certaines tumeurs rencontrées dans les organes glandulaires : rein, ovaire, sein. Ce sont là des épithéliomas modifiés par les processus abiotiques, où, dans les zones restées vivaces, les éléments s'ordonnent par rapport aux vaisseaux qui les nourrissent. L'aspect périthélial en naît directement pour peu que la charpente vasculo-conjonctive de la tumeur ne soit pas très développée, séparant ainsi, par des espaces trop considérables, certains éléments cellulaires de leur centre nourricier.

Et ce qui est vrai pour les épithéliomas l'est, à plus forte raison, pour les sarcomes, dans la texture commune desquels il est de règle que les rapports des cellules avec les vaisseaux soient extrêmement intimes.

La preuve objective de la valeur de notre conception se trouve d'ailleurs dans le fait, que, la coexistence de processus de nécrose ou d'hémorragie est mentionnée dans tous les cas de tumeurs décrites comme périthéliomes.

En somme, dans la nomenclature déjà riche et si touffue des néoplasies, le périthéliome occupe, à notre sens, une place illégitime et tout à fait artificielle. Si nous classons à part les tumeurs des glandes carotidiennes et coccygiennes qui ne peuvent actuellement avoir qu'une histogenèse d'attente, les périthéliomes n'ont pas, en histologie pathologique, une existence plus certaine qu'en ont, en histologie normale, les éléments mêmes qui sont censés leur donner naissance.

I. — **Un cas de cholestéatome de la base de l'encéphale.** En collaboration avec le prof. Pierre Marie, *Revue Neurologique*, 30 décembre 1905, p. 1183.

II. — **Les Cholestéatomes.** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 18 novembre 1912, p. 192.

III. — **Sur les réactions cytologiques produites dans les tissus par les dépôts locaux de cholestérine.** *Société de Biologie*, 5 juillet 1923, p. 18.

Dans un même ordre d'idées que celles du périthéliome, j'ai entrepris l'étude des tumeurs dites « cholestéatomes ». A la suite de ces recherches, j'ai cru pouvoir, formuler les propositions suivantes :

1° On désigne aujourd'hui sous le nom de cholestéatome un groupe fort disparate de faits, d'origine et de nature diverses, et dont le seul lien commun est représenté par la présence de cristaux de cholestérine.

2° Le dépôt de celle-ci dans les tissus, sous forme cristalline ou liquide, représente une infiltration de substances grasses (infiltration cholestérinique) qui peut s'observer aussi bien dans les néoformations inflammatoires que dans les tumeurs vraies. On connaît déjà certains effets de ces dépôts locaux de cholestérine : le xanthélasma, l'arc sénile, les lésions de l'athérome.

3° Il est donc logique d'admettre que l'infiltration cholestérinique, qu'elle soit primitive ou secondaire à une infection microbienne, puisse concourir à l'édification d'une néoplasie par suite des réactions morbides qu'elle détermine dans les tissus; à cette néoplasie revient le nom de cholestéatome qui serait à la cholestérinémie ce que les tophi sont à l'uricémie.

4° Il n'y a pas lieu d'admettre de vrais cholestéatomes et de faux cholestéatomes, les premiers étant représentés par des masses inflammatoires dégénérées (ceux de l'oreille par exemple) et les seconds par des endothéliomes à dégénérescence cholestérinique (ceux des méninges par exemple).

5° Les cholestéatomes des plexus choroïdes du cheval ne représentent pas, comme on l'admet généralement, le type de la tumeur endothéliale; ils rentrent dans la classe des fausses tumeurs inflammatoires dont la caractéristique est l'infiltration cholestérinique.

6° Quant aux cholestéatomes des méninges de l'homme, il est logique d'admettre qu'ils peuvent être représentés par des tumeurs de nature et d'origine variables à remaniement secondaire fréquent, à transformation kystique presque constante : tumeurs épithéliales épendymaires, tumeurs épithéliales par inclusion

fœtale (sorte de kyste épidermoïde du cerveau), et peut-être aussi endothéliomes.

7° Il en est de même pour une série d'autres tumeurs comme les épithéliomas glandulaires et les tumeurs des glandes sexuelles qui, surtout sous la forme d'embryomes, présentent assez souvent des régions riches en dépôt de cholestérine.

8° En somme, il n'existe pas de tumeurs à caractères anatomiques et histologiques assez bien définis, pour mériter de prendre place dans le cadre nosographique sous le nom de « cholestéatome ».

Il existe, par contre, de nombreux aspects cholestéatomateux, revêtus tant par les tumeurs vraies que par les néoformations inflammatoires.

Le terme de cholestéatome ne peut donc être conservé qu'à la condition d'être pris dans un sens uniquement morphologique.

Contribution à l'étude des tumeurs méningées. Trois cas de sarcomes méningés, *Société anatomique*, novembre 1905, p. 859, et *Archives générales de Médecine*, n° 51, 1905, p. 3211.

L'étude histologique de trois cas de sarcomes méningés m'a suggéré les considérations suivantes :

1° Les tumeurs développées aux dépens des méninges, communément appelées psammomes, sarcomes angiolithiques ou endothéliomes méningés, seraient mieux dénommées : *sarcomes à type endothélial avec blocs hyalins ou calcaires d'origine vasculaire.*

En effet, le terme de « psammome » est trop général et ne s'applique pas à tous les cas, puisqu'il implique la notion d'une tumeur sablonneuse, aspect qui peut manquer souvent. Celui de « sarcome angiolithique » ne rappelle que la présence des blocs calcaires ; il ne fait ni mention des corps hyalins si nombreux dans certains cas, ni du point de départ originel de ces tumeurs qui proviennent vraisemblablement de l'endothélium arachnoïdien.

2° L'examen histologique de ces tumeurs m'a conduit à accepter en partie l'opinion de Robertson, à savoir que les corps concentriques ont vraisemblablement une origine endo-vasculaire. Mais j'ai interprété différemment la formation des blocs hyalins dans la cavité vasculaire. Ces corps concentriques sont, pour moi, le résultat d'endophlébite thrombosante hyaline capable de subir ultérieurement une transformation calcaire.

Tumeur méningée à type glial. En collaboration avec L. Cornil et R. Leroux. *Revue Neurologique*, nº 3, mars 1923, p. 294.

Cette observation, nous a permis de mettre en valeur deux faits qui nous ont paru particulièrement intéressants :

1º *Du point de vue anatomo-clinique*, il est surprenant de noter l'existence d'une destruction considérable du lobe frontal, notamment de la région rolandique gauche, qui ne s'est accompagnée, ni d'hémiplégie, ni d'aphasie persistante.

2º *Du point de vue histologique*, la tumeur présente un intérêt tout à fait particulier; en ce sens qu'elle ne rentre pas dans le cadre des tumeurs méningées habituelles et qu'elle soulève un problème histo-pathogénique intéressant.

A un faible grossissement, la tumeur est formée de masses lobulées, arrondies, avec reticulum fin mélangé de fibres collagènes; ces masses sont limitées par de larges tractus collagènes périphériques.

A un plus fort grossissement, on voit : d'une part des tourbillons d'apparence fibrillaire, parsemés de noyaux arrondis ou ovalaires, de petite taille, affectant la disposition syncitiale; d'autre part des plages sans architecture, caractérisées par des éléments à noyaux monstrueux.

En somme on n'a pas affaire ici à une tumeur pouvant être rangée dans le groupe classique des tumeurs méningées habituellement rencontrées, du type fibrome, ou fibro-sarcome. L'aspect syncitial fibrillaire de la tumeur, sa disposition tourbillonnante dans les zones non modifiées par l'action des rayons X, les caractères spéciaux de l'hyperplasie collagène et de la dégénérescence des parois vasculaires nous l'ont fait ranger dans le groupe des « gliomes à type périphérique ».

Métastases cutanées inguino-pubiennes révélatrices d'une tumeur de la vessie. En collaboration avec P. Ertzbischoff et Fumet. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, nº 3, mars 1922, p. 141.

Diagnostic histologique des tumeurs. En collaboration avec R. Leroux in *Travaux pratiques d'Anatomie pathologique*, 2e série. — Un vol. de 352 pages avec 129 figures, Masson et Cie, édit., Paris, 1921.

Ce livre, publié avec mon élève Leroux, fait suite à la première série des *Travaux pratiques d'Anatomie pathologique* que je signai avec Bertrand, quatre ans auparavant.

L'accueil fait à ce premier volume par le public médical, et surtout par celui des étudiants, nous a engagés à conserver ici le même plan général.

En effet, au lieu de joindre à chaque figure une légende descriptive, suivant la méthode classique, nous avons cherché à conduire le diagnostic d'une préparation histologique, comme on doit le faire lorsqu'on est appelé à examiner au microscope un fragment d'organe ou de tissu pathologique.

Nous avons eu soin, chemin faisant, de signaler les causes d'erreur que devront éviter les débutants dans la lecture des coupes.

Nous avons eu soin aussi d'insister, à chaque occasion, sur l'importance des renseignements fournis par la clinique et par l'examen macroscopique des pièces dans le diagnostic des tumeurs.

En matière d'Histologie pathologique, le microscope nous montre les images qu'offre tel tissu ou tel élément altéré en un point donné et à un moment déterminé, images qui correspondent à un état des divers aspects morphologiques revêtus par les éléments vivants en évolution. Ensuite, par la comparaison avec d'autres images connues et fixées dans notre souvenir, nous arrivons par le raisonnement à tirer une déduction : c'est la base du *diagnostic histologique.* Rappelons toutefois que pour ce diagnostic, surtout pour celui des tumeurs, les images optiques fournies par le microscope ne sont qu'un des éléments nécessaires à la solution du problème. Si cette donnée est parfois suffisamment caractéristique pour conduire à elle seule au diagnostic, elle n'acquiert le plus souvent de valeur, que rapprochée des notions de siège du fragment, de l'orientation des coupes, du volume, de la durée et de l'évolution du néoplasme.

Ce livre comprend deux parties :

Dans *une première partie*, nous avons cru utile de rappeler brièvement les notions anatomo-pathologiques nécessaires à la conduite, au microscope, d'un diagnostic raisonné de tumeur. Nous l'avons fait sous une forme très concise, en écartant de propos délibéré toute discussion de principe, toute argumentation inutile, pour nous limiter strictement aux faits dûment établis à l'heure actuelle. L'étudiant trouvera là les premiers éléments nécessaires à la lecture d'une préparation histologique de

tumeur ; le travailleur de laboratoire un *vade mecum* auquel il pourra se reporter pour préciser un point de définition, de classification ou de nomenclature.

Dans *une deuxième partie*, nous avons placé les figures d'une série de préparations histologiques de tumeurs, toutes originales et tirées de nos collections personnelles. Pour chaque variété de néoplasme, nous avons choisi le type ou les types les plus fréquents, et pour chaque préparation, nous avons fait figurer le point le plus caractéristique, apportant le maximum d'éléments utiles au diagnostic : le type de la tumeur (fibrome), sa variété (fibro-adénome), sa nature (bénigne ou maligne), et si possible l'organe ou le tissu d'où elle dérive.

Bien entendu, dans un ouvrage essentiellement didactique comme celui-ci, nous avons dû limiter nos exemples aux tumeurs les plus fréquentes, en laissant de côté les formes rares, exceptionnelles.

IV

APPAREILS ET ORGANES DIVERS

Des sarcoïdes sous-cutanées. — Contribution à l'étude des tuberculides ou tuberculoses atténuées de l'hypoderme. — En collaboration avec J. Darier. *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, n° 1, janvier 1906, p. 1.

Sous le nom de *sarcoïdes sous-cutanées*, j'ai décrit avec mon maître Darier, une forme relativement rare de tumeurs bénignes multiples, à siège hypodermique, dures et souvent indolentes, apparaissant d'ordinaire insidieusement et évoluant lentement sur une région quelconque du tronc ou des membres, notablement plus fréquentes dans le sexe féminin. Leur caractère le plus spécial est fourni par leur structure histologique qui est *très analogue et presque identique* à celle des tissus tuberculeux; mais on n'y rencontre pas de bacilles de Koch et l'inoculation aux animaux donne un résultat négatif. Si donc ces néoplasies sont bien de nature tuberculeuse, il faut admettre qu'il s'agit d'une tuberculose atténuée et on doit les classer dans le groupe qu'en dermatologie on appelle les *tuberculides*.

Ces tumeurs diffèrent très nettement, du point de vue clinique, des sarcoïdes de Bœck. Elles ont, par contre, une évolution et une constitution histologique tout à fait analogues.

Leur début est insidieux; tantôt isolées, tantôt réunies en cordons ou en placards, leur volume varie d'un grain de plomb à une grosse noix. Elles évoluent très lentement sans tendance à l'extension indéfinie, à la généralisation, ou à l'ulcération spontanée, sans influencer l'état général des malades; en un mot elles ont les attributs symptomatiques des tumeurs bénignes.

Comme la clinique le fait déjà prévoir, la tumeur est quelquefois bien circonscrite, mais d'ordinaire plus ou moins adhérente aux tissus voisins, quelquefois même diffuse et en tout cas difficilement énucléable. Son tissu est grisâtre, fibreux, ou même très résistant et scléreux; à la coupe, il paraît se continuer avec des travées interlobulaires

épaissies du pannicule adipeux, dont quelques lobules sont englobés dans la néo-

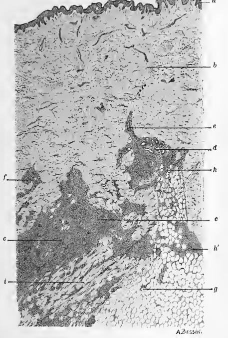


Fig. 54. — Sarcoïde sous-cutanée, Vue d'ensemble de la peau et de la partie supérieure d'une tumeur. (Grossissement 30/1.)

a) épiderme; — *b*) derme; — *c*, *c'*) tissu néoplasique; — *d*) glomérule sudoripare compris dans un amas néoplasique; — *e*) canal sudoripare engainé par un prolongement néoplasique; — *f*) veinule avec endopériphlébite, entourée de tissu néoplasique; — *g*) nodule du tissu adipeux à peine enflammé; sur la portion de la coupe qui n'a pas été représentée, on voit le tissu néoplasique s'étaler au-dessus de ce lobule qui est ainsi entièrement enveloppé par la néoformation; — *h*, *h'*) régions où l'on peut suivre l'infiltration et l'envahissement du tissu adipeux par la néoplasie; — *i*) sclérose de l'hypoderme avec taches et bandes de tissu néoformé.

plasie et macroscopiquement reconnaissables sous forme de points jaunes translucides et plus mous.

Sur les coupes examinées à un faible grossissement, on voit que la néoplasie siège principalement dans l'*hypoderme*; qu'elle envoie des prolongements dans différentes directions, et notamment en haut du côté du chorion, sous forme de boyaux cylindroïdes accompagnant les vaisseaux et englobant les glomérules sudoripares et leur canal; qu'elle s'insinue sur les côtés et en bas dans les travées conjonctives intralobulaires devenues scléreuses, et dans les lobules adipeux auxquels elle tend à se substituer.

La masse principale du néoplasme est formée d'un amas cellulaire tantôt étendu, apparaissant sur la coupe sous forme de nappe, tantôt congloméré en petits amas ou nodules infiltrés dans les lobules adipeux.

En somme, l'architecture générale du tissu cellulo-adipeux est conservée, mais dans ce tissu la néoplasie s'est infiltrée, sous forme soit de petits nodules, soit de nodules plus gros remplaçant presque totalement les cellules adipeuses ou se substituant complètement au tissu primitif.

Les éléments constituants de la néoplasie sont de trois ordres :

1° Des *cellules épithélioïdes*, qui sont en majorité; elles ont un grand noyau ovalaire faiblement colorable; un corps cellulaire irrégulier, polygonal, fusiforme, muni parfois de prolongements; un protoplasma granuleux plus ou moins acidophile, quelquefois vitreux ou au contraire spongieux; elles sont souvent manifestement dégénérées, et dans ce cas leur noyau est très pâle, leur limite est peu nette; elles semblent parfois s'agglomérer ou confluer pour constituer des cellules géantes;

2° Des *cellules géantes* d'abondance très variable, extrêmement nombreuses en certains points, ailleurs clairsemées, ou absentes; leur dimension varie du double d'une cellule épithélioïde ordinaire à un volume vingt à trente fois supérieur; les unes ont deux ou trois noyaux, d'autres en ont jusqu'à cinquante, et généralement ils sont disposés sans ordre;

3° Des *lymphocytes* qui souvent se groupent en amas sur les bords, ou en couronne autour des cellules épithélioïdes.

Comme on le voit, ces éléments sont précisément ceux qui entrent dans la constitution des néoplasies tuberculeuses.

Notre attention a été en outre attirée par les diverses modalités que peut présenter l'*inflammation chronique du tissu adipeux*. On sait en effet que la présence d'amas épithélioïdes ne suffit pas à caractériser la nature tuberculeuse d'un processus qui se développe dans le tissu adipeux. Les travaux de Flemming, de Czajewitz, de Marchand, etc., ont montré qu'au contact d'un foyer inflammatoire ou de nécrose, on pouvait voir une transformation de la cellule adipeuse en cellule géante ou en cellule épithélioïde.

En résumé, dans les sarcoïdes sous-cutanées, *il s'agit d'une néoplasie composée, pour une part d'altérations inflammatoires du tissu adipeux, et pour une part de tissu*

ayant tous les caractères du tissu tuberculeux; née dans l'hypoderme, la néoplasie paraît s'étendre en envahissant les lobules adipeux voisins, en s'infiltrant dans les canaux lymphatiques et en suivant les vaisseaux sanguins qui lui servent d'axe.

Leur constitution diffère absolument de celle de toutes les tumeurs connues. Elles ne présentent aucune analogie de structure avec des fibromes, des lipomes, des fibrolipomes. La néoplasie est constituée par des cellules du système conjonctif et

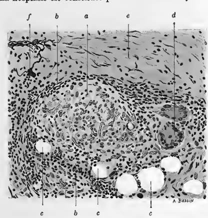


Fig. 55. — Nodule tuberculoïde sur le bord de la néoplasie. (Gross. 240/1.)

a) amas de cellules épithélioïdes, plus ou moins dégénérées et accompagnées de quelques lymphocytes; — *b*, *b*) bordure de lymphocytes autour de cet amas; — *c*, *c*, *c*) cellules adipeuses qui persistent; — *d*) cellules géantes paraissant développées aux dépens et dans la cavité de cellules adipeuses; — *e*) tissu fibreux limitant sur ce point la néoplasie; — *f*) fibres élastiques rompues et rétractées.

à ce titre se rapproche des sarcomes; aussi a-t-on pu et a-t-on dû tout d'abord, pour ne rien préjuger, employer la dénomination de *sarcoïdes*.

Dans le groupe des sarcomes, on trouve en effet des formes et des variétés nombreuses; mais toutes ont en somme une certaine uniformité de constitution, une tendance marquée à se substituer au tissu primitif sans en respecter l'architecture, et une allure maligne.

Ici nous ne trouvons rien de pareil : la néoplasie est constituée par des infiltrats de cellules, qui les uns sont conformes à ceux que produit toute irritation chronique du tissu adipeux, les autres ont au plus haut degré le caractère tuberculeux, l'aspect de nodules tuberculeux ou tubercules élémentaires.

Par contre jamais dans une coupe de sarcoïde, nous n'avons pu mettre en évidence un seul bacille de Koch.

Un fragment très volumineux de sarcoïde, inoculé à un cobaye, dans les meilleures conditions, n'a pas tuberculisé cet animal.

Ainsi voilà deux ordres de preuves qui font défaut, et il n'y a qu'une seule remarque à faire : c'est qu'à ces deux points de vue il est de règle que les tuberculides se comportent de même.

En somme il nous paraît qu'au point de vue nosographique, la sarcoïde sous-

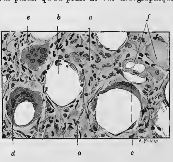


Fig. 56. — Inflammation interstitielle et parenchymateuse du tissu adipeux (Gross 320/1).

a, a) travées interstitielles énormément épaissies, renfermant des cellules conjonctives, des cellules spongieuses, épithélioïdes, diversement dégénérées et quelques leucocytes; — b) cellule adipeuse relativement peu altérée, à protoplasma ramassé autour d'un noyau et dans laquelle ont pénétré quelques leucocytes; — c) cellule géante en croissant, naissant aux dépens d'une cellule adipeuse; — d) cellule géante née aux dépens d'une cellule adipeuse et englobant la grosse goutte de graisse qui subsiste; — e) cellule géante ayant remplacé une cellule adipeuse; — f) cellules énormes, uninucléées et spongieuses dans la cavité d'une cellule adipeuse et renfermant des globules de graisse.

cutanée qui est le degré le moins virulent, le plus atténué de la tuberculose de l'hypoderme doit être classée à côté de la gomme scrofulo-tuberculeuse, qui est une tuberculose virulente et surtout de l'érythème induré de Bazin qui est une tuberculose très peu virulente, une *tuberculide*.

Cette variété de tuberculide cutanée a été admise par tous les auteurs; depuis notre description, elle figure dans les traités classiques sous le nom de *sarcoïde sous-cutanée* de Darier-Roussy.

I. — **Recherches anatomo-pathologiques sur la broncho-pneumonie du vieillard.** En collaboration avec R. Leroux. *Société de Biologie,* avril 1921, p. 623.

II. — **La broncho-pneumonie du vieillard.** En collaboration avec R. Leroux. *Annales de Médecine,* nº 3, avril 1921, p. 163.

III. — **Recherches expérimentales sur la broncho-pneumonie.** En collaboration avec R. Leroux. *Société de Biologie,* avril 1921, p. 780, et *Annales de Médecine,* nº 6, juin 1921, p. 419.

IV. — **Étude bactériologique et humorale de la broncho-pneumonie du vieillard.** En collaboration avec E. Peyre. *Société de Biologie,* avril 1921, p. 625.

Avec mes élèves Leroux et Peyre, j'ai repris, dans mon service de vieillards de l'Hospice Paul Brousse, l'étude des broncho-pneumonies séniles. Cette étude, basée sur 300 autopsies, nous a conduits tout d'abord à montrer que, dans la pathologie sénile, la broncho-pneumonie occupe une place beaucoup plus importante que ne l'admettent généralement les auteurs classiques. Elle nous a conduits ensuite à isoler, dans le groupe des broncho-pneumonies séniles, un type spécial, *infarctoïde* dont nous avons défini les caractères morphologiques et pathogéniques.

De l'ensemble des constatations anatomiques que nous avons faites ressortent les faits dominants qui suivent :

1º Chez le vieillard les lésions de la broncho-pneumonie revêtent souvent, tant au point de vue macroscopique qu'histologique, les caractères de l'infarctus pulmonaire infecté;

2º L'examen minutieux et systématique des vaisseaux dans le voisinage des zones pulmonaires altérées montre l'existence de lésions artérielles importantes : thromboses partielles ou totales.

Ces faits, peu ou prou mis en lumière jusqu'ici, nous semblent devoir éclairer d'un jour nouveau le vaste chapitre des pneumopathies du vieillard, en nous montrant le rôle que peuvent jouer les vaisseaux dans le déterminisme et la localisation des foyers inflammatoires pulmonaires de la broncho-pneumonie.

Nous avons rangé nos observations de broncho-pneumonies en quatre groupes, suivant leurs analogies ou leur plus ou moins grande ressemblance avec les lésions infarctoïdes.

Dans *le premier groupe,* nous avons classé 23 cas de bronoho-pneumonies, dans lesquels les lésions avaient individuellement l'aspect de nodules broncho-pneumoniques, mais étaient groupés en plages triangulaires rappelant la topographie

infarctoïde. En concordance avec cette topographie, nous avons pu le plus souvent mettre en évidence des lésions d'oblitérations artérielles.

Le deuxième groupe comprend 15 cas de broncho-pneumonies bilatérales; dans l'un des poumons on retrouve les mêmes lésions que dans le 1er groupe; dans l'autre, la dissémination en apparence diffuse des lésions nodulaires grises impose le dia-

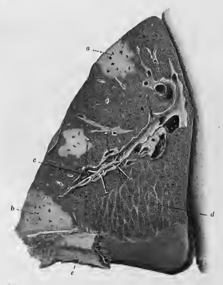


Fig. 57. — Lobe inférieur gauche dans un cas de broncho-pneumonie nodulaire.

Les foyers d'hépatisation sont répartis en trois groupes nettement corticaux. La dissection d'un gros tronc vasculaire se dirigeant vers l'angle inférieur, montra l'existence d'un caillot blanc adhérent, comblant la lumière sur une certaine longueur.

a, *b*) foyers d'hépatisation de forme triangulaire, infarctoïde; — *c*) artère ouverte montrant le caillot adhérent à ses parois; — *d*) parenchyme sclérosé; — *e*) coque pleurale adhérente.

gnostic de broncho-pneumonie. Mais, fait important, il existe dans les deux poumons des lésions semblables d'oblitération artérielle. Dans l'un, la lésion parenchymateuse à topographie infarctoïde est indiscutablement consécutive à l'oblitération vasculaire; dans l'autre, les mêmes lésions artérielles accompagnant une hépatisation

nodulaire permettent de supposer une même relation de cause à effet entre les lésions artérielles et alvéolaires.

Dans un *troisième groupe*, nous avons classé les cas où les foyers, siégeant à l'angle inféro-postérieur, nous avons pu plusieurs fois mettre en évidence, l'existence d'une grosse artère oblitérée (6 cas).

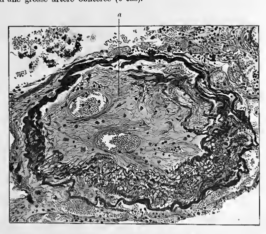


Fig. 58. — Détails de l'organisation déjà avancée d'une thrombose artérielle (*a*) avec reperméabilisation par deux néo-capillaires.

Enfin, dans un *quatrième groupe*, nous avons réuni des cas où toute systématisation topographique paraissait impossible, au point de vue macroscopique. Mais les examens histologiques révélèrent la présence de lésions oblitérantes des petites artérioles centrant les foyers nodulaires. Cette catégorie comprend le plus grand nombre de nos observations : 81 fois sur 162 broncho-pneumonies.

Dans toutes ces formes de *broncho-pneumonies séniles*, les lésions artérielles paraissent être le fait essentiel et primordial.

110 fois, nous avons pu mettre en évidence des oblitérations artérielles complètes en relation avec les lésions broncho-pneumoniques, et 52 fois nous n'avons pas trouvé de thromboses, soit une proportion de 67,9 pour 100 cas positifs, contre 32,1 pour 100 négatifs.

En dehors de l'oblitération artérielle dûment constatée, il est possible de noter

d'autres faits qui font soupçonner la part du système vasculaire dans l'évolution des lésions. C'est ainsi que l'on peut trouver un processus d'artério-sclérose nette : dissociation de la charpente élastique, épaississement collagène péri-artériel, prolifération endartérielle plus ou moins accentuée.

Les lésions de thromboses artérielles se présentent à divers stades : caillots fibrino-cruoriques entremêlés de polynucléaires nombreux, adhérents à la paroi, bien différents par conséquent du caillot rouge agonique libre dans la lumière (54 fois); caillots fibrino-leucocytaires avec hyperplasie de l'endartère amorçant un début d'organisation du thrombus (13 fois); enfin (33 fois) des oblitérations artérielles plus avancées encore, avec lumière vasculaire comblée par un tissu conjonctif jeune reperméabilisé par un ou deux néo-capillaires.

Nous avons précisément insisté sur ce que ces thromboses se présentaient souvent à un stade d'organisation conjonctive avancée; leur place chronologique, leur moment d'apparition, par rapport aux lésions pulmonaires, ne fait donc aucun doute : elles sont, anatomiquement, d'un âge nettement plus ancien que la réaction inflammatoire du parenchyme et il est impossible de faire de l'hépatisation la cause de l'oblitération vasculaire.

Quant aux thromboses anatomiquement plus récentes, celles où la lumière vasculaire est comblée seulement par un caillot fibrino-leucocytaire, nous ne pensons pas davantage qu'on puisse les interpréter comme secondaires à la lésion inflammatoire du parenchyme; elles ne sont que de nouveaux foyers de thromboses, plus récents et survenus au cours de l'évolution de la maladie.

Il ne faudrait cependant pas conclure qu'une obstruction artérielle complète, déterminant l'ischémie totale d'une zone de parenchyme pulmonaire, soit nécessaire pour préparer le terrain à l'infection broncho-pneumonique. Souvent en effet nous n'avons constaté que des thromboses partielles, mais qui pourtant sont capables, par les troubles circulatoires qu'elles entraînent, de créer un terrain favorable au développement de lésions inflammatoires.

Cette notion d'oblitérations vasculaires, partielles ou totales, précédant l'éclosion des lésions inflammatoires permet de concevoir une pathogénie nouvelle des broncho-pneumonies séniles.

Le vieillard, en effet, qui paie un si lourd tribut à l'infection broncho-pulmonaire, présente aussi de fréquentes lésions vasculaires, qui ne sont pas d'ailleurs uniquement localisées au poumon, mais qui siègent là, comme dans d'autres organes : rein, cœur, rate, cerveau. La syphilis, la tuberculose, l'artério-sclérose déterminent des lésions des différentes tuniques des artères, qui toutes aboutissent au même résultat, le rétrécissement du calibre du vaisseau ; et dans tous ces organes, l'infarctus consécutif à l'oblitération artérielle, est particulièrement fréquent.

Mais l'évolution de la zone ischémiée apparaît essentiellement différente dans

les autres organes et dans le poumon. Dans le cœur, le rein et la rate, on assiste à la cicatrisation fibreuse sans réaction inflammatoire aiguë, sauf peut-être dans quelques cas très rares. Au niveau du cerveau, c'est le ramollissement lacunaire ou hémorragique dans lequel l'évolution infectieuse n'est jamais qu'exceptionnelle.

Au contraire, au niveau du poumon, et du poumon du vieillard surtout, l'infection est la règle, facilement explicable, obligatoire pour ainsi dire. L'arbre aérien, avec ses hôtes microbiens habituels, devient le point de départ de l'inflammation qui se transmet au parenchyme.

Malgré l'incontestable portée pathogénique de ces faits, nous ne voulons pas dire que les broncho-pneumonies du vieillard soient constamment l'aboutissant d'un infarctus infecté.

Mais nos recherches anatomo-pathologiques nous permettent d'avancer ceci :

1° Les infarctus typiques, provoqués par une oblitération artérielle complète, sont très fréquents chez le vieillard; ils réalisent souvent, après modification par l'infection de leur aspect typique, des images de broncho-pneumonies hémorragiques;

2° Les artérites chroniques ou les thromboses partielles favorisent tout particulièrement les réactions inflammatoires alvéolaires. Ainsi peut-on expliquer les divers aspects macroscopiques et histologiques des broncho-pneumonies séniles; les broncho-pneumonies hémorragiques correspondraient à des oblitérations artérielles complètes; les broncho-pneumonies sans hémorragies, aux obstacles partiels sans arrêt total de la circulation.

Nous avons tenté, dans une deuxième série de recherches, d'étayer notre conception pathogénique des broncho-pneumonies séniles, par des expériences chez l'animal. Nous nous sommes servis pour cela, de chiens adultes de 5-6 kilogrammes, maintenus en observation pendant plusieurs jours, avant l'expérience. Chez ces animaux, nous avons d'abord cherché à réaliser des infarctus pulmonaires suivant la technique employée par Lebert, en injectant 1 gramme de poudre de charbon dans la veine tibiale. Ce procédé ne nous a donné aucun résultat. Nous avons aussi essayé d'injecter une suspension de bleu de Prusse dans l'eau physiologique à 9 p. 1000. Plusieurs injections, répétées à quelques jours d'intervalle, n'ont déterminé aucun phénomène extérieurement appréciable.

Nous avons alors utilisé une suspension de poudre de lycopode dans l'huile de vaseline, comptant à la fois sur l'un et l'autre corps pour provoquer les obstructions artérielles. Le résultat immédiat ne se fit pas attendre, et chaque fois que nous utilisâmes cette suspension en injection dans la tibiale, nous vîmes apparaître, quelques minutes après, une dyspnée très nette, avec symptômes d'auscultation positifs.

En possession d'une technique précise qui permet de déterminer des infarctus pulmonaires, nous nous sommes attachés à infecter l'arbre bronchique.

Pour cela, nous avons employé une culture de staphylocoques, un pus de pleurésie purulente dilué dans l'eau, injectés violemment après ponction de la trachée, en

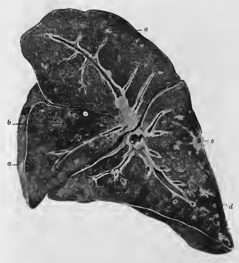


Fig. 59. — *Broncho-pneumonie expérimentale chez le chien.*

a) infarctus récent, rouge noir; — *b*) bloc condensé avec plages inflammatoires d'âge varié; — *c*) zone corticale suppurée, répondant à un infarctus infecté, entouré de quelques foyers broncho-pneumoniques; — *d*) foyers suppurés disséminés dans un parenchyme rouge noir très dense.

dirigeant l'aiguille vers le bas. Dans un autre cas nous avons réalisé une infection sanguine.

Ainsi nous combinions les effets de l'obstruction artérielle pulmonaire à ceux d'une infection locale ou générale.

Sur 3 chiens mis en expérience, nous avons pu réaliser 3 broncho-pneumonies, l'une appréciable seulement à l'examen histologique, les deux autres parfaitement typiques au triple point de vue clinique, autopsique et microscopique.

Or, ces broncho-pneumonies expérimentales procèdent de deux facteurs dont

l'association est indispensable : 1° production d'oblitérations artérielles, cause mécanique ; 2° détermination infectieuse bronchique ou sanguine.

L'expérimentation corrobore donc exactement l'hypothèse pathogénique que nous avait suggérée l'étude des broncho-pneumonies du vieillard.

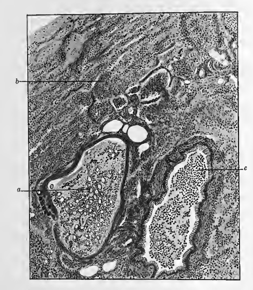


Fig. 60. — Foyer broncho-pneumonique au voisinage d'une artère contenant des grains de lycopode (Gross. 85/1).

a) grains de lycopode nageant dans la lumière de l'artère ; polynucléose très nette ; — *b*) tissu alvéolaire bourré de polynucléaires, d'œdème et de sang ; — *c*) bronche contenant des polynucléaires au même titre que les alvéoles.

Encore faut-il que lésion mécanique et infection soient simultanées ou suffisamment rapprochées pour qu'éclose, au sein du parenchyme pulmonaire, la réaction inflammatoire nodulaire.

Introduction à l'étude histo-pathologique du poumon. Lésions élémentaires. En collaboration avec Pierre Ameuille. *Presse Médicale*, nº 10, 1er février 1913.

La lecture des coupes de poumon pathologique paraît entourée de difficultés spéciales, si l'on en juge par l'embarras dans lequel elles mettent souvent les débutants et même les médecins qui n'ont à faire d'anatomie pathologique que d'une façon occasionnelle.

Cela vient peut-être de ce que, pour l'interprétation de ces coupes, l'esprit de l'observateur se reporte trop volontiers à la classification nosographique, et cherche à trouver un ensemble de lésions caractéristiques d'une maladie déterminée au lieu d'analyser les transformations que la maladie a fait subir à chaque élément histologique du poumon. Cette tendance, faite pour avoir dès l'abord une idée d'ensemble, pour juger par intuition en quelque sorte, est aussi dangereuse en anatomie pathologique qu'elle le serait en clinique.

Le clinicien, aussi bien le clinicien expérimenté que le débutant, analyse systématiquement les différents signes perçus et en discute la valeur, avant de poser les conclusions auxquelles ces constatations l'amènent. L'histologiste doit faire de même. Il doit laisser s'estomper les notions acquises lors de l'étude synthétique des maladies et examiner analytiquement les altérations que peuvent présenter chacune des différentes parties constituantes du poumon : alvéoles pulmonaires, conduits aériens, vaisseaux, stroma, avant de tirer de leur association les déductions convenables.

C'est pourquoi nous avons jugé utile de grouper dans un travail d'ensemble, et sous forme iconographique, les lésions pulmonaires suivant l'élément anatomique intéressé.

Infarctus, anévrismes et ruptures du cœur ; leur fréquence chez le vieillard. En collaboration avec P. Ameuille. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 mai 1910, p. 47.

Nous avons montré, dans cette communication, que l'infarctus du myocarde est chez le vieillard une lésion fréquente, beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit généralement. Il y a lieu d'en tenir compte en clinique, et de le rechercher à l'autopsie d'une façon méthodique, sous peine de le méconnaître. Si l'on se contente des incisions classiques du cœur, on risque de passer à côté de ces lésions, qui apparaissent au contraire évidentes sur la série des coupes transversales étagées de la base à la pointe.

Cor Bovinum. *Société anatomique de Paris*, 1903, p. 539.

Anévrysme de la crosse de l'aorte (type récurrent) avec oblitération de la sous-clavière. *Société anatomique de Paris*, 15 janvier 1904, p. 47.

Artères rénales surnuméraires. *Société anatomique de Paris*, 15 janvier 1904, p. 47.

Hernie diaphragmatique étranglée. En collaboration avec Boudet. *Société anatomique de Paris*, 19 février 1904, p. 159.

Conservation de pièces macroscopiques dans la gélatine glycérinée en boîtes de Pétri. *Société de Biologie*, 20 février 1909, p. 308.

Recherche du faisceau de His à l'autopsie. En collaboration avec P. Ameuille. *Riforma medica*, n° 17, 1910.

La biopsie et ses applications à la pratique médico-chirurgicale. *Journal médical français*, 15 juillet 1913.

Procédé clinique pour le dosage des liquides pleurétiques et péritonéaux. En collaboration avec E. Peyre. *Société de Biologie*, 31 juillet 1920, p. 1200.

Diagnostic histologique et histo-bactériologique de la syphilis. En collaboration avec R. Leroux. *Journal médical français*, n° 8, août 1923.

Technique des autopsies et des recherches anatomo-pathologiques à l'amphithéâtre. En collaboration avec P. Ameuille. Un volume de 432 pages avec 137 figures et 4 planches hors texte. Doin, édit., Paris, 1909.

Ce livre a été rédigé essentiellement en vue de l'enseignement et s'adresse aux étudiants, stagiaires ou externes qui débutent dans la pratique des autopsies.

Dans les cours complémentaires d'autopsie que j'ai organisés à la Faculté, j'avais pu constater combien il était difficile de donner aux élèves les notions indispensables pour leur permettre de faire eux-mêmes convenablement une autopsie.

J'avais auparavant, avec mon collègue P. Ameuille, cherché à simplifier le plus possible le manuel opératoire de l'autopsie en essayant de le rendre à la fois pratique et facile à enseigner. Mais bien souvent les séances auxquelles

assistaient nos élèves, — trop courtes et trop rares, étant donné le grand nombre des élèves de la Faculté de médecine de Paris — ne me permettaient de leur donner que des indications sommaires, et plusieurs d'entre eux nous demandaient où ils pourraient trouver développée la technique qu'on venait de leur démontrer.

C'est donc parce que nous nous sommes rendu compte que ce livre répondait à un besoin que nous l'avons écrit.

Les nombreux dessins qui en forment l'illustration ont tous été exécutés sous nos yeux, d'après des croquis ou des photographies prises à l'amphithéâtre ou au laboratoire; leurs légendes ont été très détaillées, afin de permettre à qui voudra de nous suivre dans les différents temps que nous décrivons, comme on feuillette un atlas, sans être obligé de lire entièrement le texte.

Toujours imbus de ce principe que notre livre s'adressait à des débutants, nous avons adjoint à la description de l'autopsie des organes, un rapide exposé d'anatomie descriptive normale et pathologique, afin que l'élève soit guidé dans les principales lésions macroscopiques qu'il pourra rencontrer à l'amphithéâtre.

C'est donc une méthode personnelle de la technique des autopsies, que nous avons exposée dans ce volume.

Après une introduction où nous discutons les avantages et les inconvénients de la dépendance ou de l'indépendance des services cliniques et anatomo-pathologiques : méthode française, uniciste; méthode allemande, dualiste, que j'avais pu étudier sur place au cours d'une mission scientifique en Allemagne, notre livre est divisé en trois parties :

1° Autopsies en général; 2° Autopsies spéciales; 3° Examens de laboratoire nécessaires pour compléter une autopsie.

Travaux pratiques d'Anatomie pathologique en quatorze séances. En collaboration avec I. Bertrand. Un volume de 264 pages avec 124 figures (3e *édition*), Masson et Cie, édit., Paris, 1924.

Il y a six ans que parut ce livre dont une seconde édition fut traduite en anglais en 1922 par le professeur Mac Farland (de Philadelphie) et dont une troisème édition est rapidedement venue nécessaire.

Conçu dans un but uniquement pédagogique, ce petit volume est destiné à servir de guide aux étudiants qui suivent les travaux pratiques d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine, ainsi qu'à la préparation de leurs examens pratiques.

Le plan nouveau suivant lequel il est présenté, et qui consiste à conduire pas à pas le diagnostic histologique d'une préparation microscopique, a sans doute contribué au succès de ce volume qui a pris rang aujourd'hui parmi les livres classiques d'enseignement, non seulement à la Faculté de Médecine de Paris, mais aussi dans les autres Facultés de France et même de l'Étranger.

DEUXIÈME PARTIE

NEUROLOGIE CLINIQUE

Les travaux que je vais résumer dans la deuxième partie de mon exposé intéressent la clinique neurologique. En dehors de mon mémoire sur la Couche optique, ces travaux correspondent presque tous à l'époque de la guerre où je fus tenu éloigné du laboratoire pendant plus de quatre ans.

Après avoir contribué à la création des Centres neurologiques d'armée qui reçurent leur consécration officielle à Doullens en 1916, j'ai eu l'occasion de diriger divers Centres neurologiques d'armée ou de région ; j'ai pu ainsi apporter ma contribution personnelle à l'œuvre accomplie par les neurologistes français durant la guerre.

CERVEAU — MOELLE ÉPINIÈRE

Le syndrome thalamique. En collaboration avec le professeur Dejerine. *Revue Neurologique*, nº 12, 30 juin 1906, p. 521, et *Thèse de Paris*, 1907.

Nous avons montré, avec le professeur Dejerine, *qu'à un tableau symptomatique identique répondait une lésion localisée exactement au même point de la couche optique*, et qu'il y avait lieu d'établir l'existence d'un nouveau syndrome clinique déterminé par les lésions de la couche optique.

Ce syndrome, qui figure aujourd'hui dans la littérature sous le nom de « syndrome thalamique de Dejerine-Roussy », est constitué par une hémiplégie motrice légère, sans ictus, passagère et rétrocédant rapidement, sans trépidation épileptoïde, sans signe de Babinski. Cette hémiplégie s'accompagne de troubles de la sensibilité sub-

jective et objective : subjective, ce sont des douleurs du côté paralysé, vives et tenaces, ne cédant à aucun traitement et constituant par elles-mêmes une réelle impotence (hémiplégie douloureuse); objective, ce sont tantôt de l'hypoesthésie tactile, douloureuse et thermique, tantôt de l'hyperesthésie avec dysesthésie, paresthésie et topoesthésie; enfin des troubles persistants de la sensibilité profonde, de la perte du sens musculaire, de l'astéréognosie et de l'hémiataxie. Souvent aussi apparaissent des mouvements choréo-athétosiformes. L'hémianopsie enfin peut se rencontrer dans les cas de lésion intéressant la partie postérieure et inférieure de la couche optique.

Dans cette étude clinique, et à l'appui des documents anatomiques et expérimentaux que j'ai rappelés dans la première partie de cet exposé, nous avons essayé de résoudre le problème de la physiologie pathologique du syndrome thalamique. Nous avons ainsi cherché à nous rendre compte de la part dévolue à la lésion thalamique dans la production des différents symptômes observés chez les malades. De cette étude, je ne retiendrai ici que les trois points suivants :

1° La dissociation des phénomènes moteurs et sensitifs;

2° L'interprétation physiologique de ces troubles moteurs et sensitifs objectifs;

3° L'interprétation des douleurs d'origine centrale.

1° *La dissociation des phénomènes moteurs et sensitifs* dans une hémiplégie d'origine cérébrale est le fait le plus saillant, pathognomonique d'une lésion thalamique. C'est à ce niveau seulement qu'un foyer de destruction pourra couper les fibres sensitives, en ne faisant qu'effleurer les fibres de projection de la voie motrice, dans une lésion cérébrale bien entendu.

2° *A quoi sont dus les troubles paralytiques et les troubles de la sensibilité?* — Nous avons admis que c'est de la destruction partielle des fibres pyramidales que relèvent les phénomènes moteurs observés dans le syndrome thalamique; la lésion thalamique ne joue donc aucun rôle dans la production de ces troubles. Nous en voulons pour preuve les faits suivants tirés de nos recherches anatomiques :

a) Les troubles moteurs sont proportionnels à l'étendue de la lésion capsulaire; plus celle-ci est marquée, plus ils sont prononcés et inversement;

b) Ils ne sont pas proportionnels à l'étendue de la lésion thalamique;

c) Les faits expérimentaux montrent que lorsqu'on a affaire à une lésion localisée au thalamus, sans participation de la capsule interne, il n'existe pas de troubles paralytiques.

Quant aux troubles sensitifs, il est de toute évidence qu'ils sont sous la dépendance de la lésion thalamique. En somme, en nous basant sur nos recherches anatomo-cliniques, étayées sur les conclusions anatomiques de Dejerine et Long, nous avons admis : *que lorsqu'une lésion siège dans le noyau externe du thalamus, empiète plus ou moins sur ses noyaux interne, médian et sur le pulvinar, et n'intéresse qu'une*

des partie fibres du segment postérieur de la capsule interne, on trouve réalisé le tableau clinique du « syndrome thalamique ».

3° *Interprétation des douleurs d'origine centrale.* — Nous pensons qu'en raison de la fréquence de l'hyperalgésie et des phénomènes douloureux observés dans les lésions de la couche optique, ces troubles sont incontestablement sous la dépendance de la lésion thalamique.

Ces douleurs d'origine centrale relèvent-elles de l'irritation des éléments constituants de la substance grise ou de celle des fibres myéliniques? Goldscheider penche plus volontiers pour la première hypothèse. Nous serions, pour notre part, plutôt enclins à penser que, dans le syndrome thalamique, les douleurs sont dues à la destruction et à l'irritation des fibres qui viennent s'arboriser dans la portion ventrale du thalamus. En effet, c'est précisément dans la région du thalamus, où viennent aboutir les fibres du ruban de Reil, que siège la lésion; et l'on connaît, d'autre part, les faits de douleurs unilatérales signalés dans les lésions protubérantielles (Raymond et Cestan) ou bulbaires (Mann) qui intéressent les voies sensitives centrales. Ces douleurs présentent des caractères absolument identiques à ceux que revêtent les douleurs du syndrome thalamique.

Un cas de syndrome sensitif cortical par blessures de guerre. En collaboration avec Ivan Bertrand. *Revue Neurologique*, nos 17 et 18, mai-juin 1915, p. 396.

Nous avons observé chez un soldat, à la suite d'une plaie par balle avec enfoncement de la calotte osseuse du côté droit, une hémiplégie droite, à prédominance sensitive, caractérisée par les signes suivants :

1° Légers troubles moteurs : hémiparésie faciale et brachiale; réflexe du gros orteil en flexion;

2° Légers troubles de la sensibilité superficielle au membre supérieur droit;

3° Écartement assez marqué des cercles de Weber, 10-15 millimètres pour la pulpe des doigts; 20-25 millimètres pour la paume de la main;

4° Gros troubles de la sensibilité profonde du membre supérieur droit; astéréognosie complète, perte du sens des attitudes et de la sensibilité à la pression au niveau de la main;

5° Absence de douleurs, d'hémitremblement ou d'hémichorée, d'hémiataxie.

Ce tableau clinique rentre dans le cadre du *syndrome sensitif cortical,* décrit par le professeur Dejerine et par d'autres auteurs.

De tels faits cliniques montrent une fois de plus — contrairement à l'ancienne

doctrine de la zone sensitivo-motrice corticale — que les contingents des fibres motrices et sensitives ne sont pas confondus au niveau du cortex.

Sur deux cas de monoplégies brachiales corticales par plaies de guerre. En collaboration avec L. Cornil et J. Branche. *Revue Neurologique*, nos 10-11-12, octobre, novembre, décembre 1917, p. 382.

Chez ces deux malades, le fait notable était la localisation des troubles sensitivo-moteurs, au niveau de la main. Comme dans les cas désignés par Pierre Marie sous le nom de *main corticale*, la main était prise globalement, quoique à l'examen attentif il y eût prédominance de la parésie dans la zone cubitale de la main. De plus, dans cette même zone, on notait une amyotrophie très marquée, à type pseudo-radiculaire, ne s'accompagnant pas de modifications des réactions électriques.

Deux cas de syndrome sensitif cortical à type monoplégique brachial. « La main sensitive corticale ». En collaboration avec J. Branche. *Revue Neurologique*, no 34, mars-avril 1918, p. 221.

Ces formes de syndrome sensitif cortical sont localisées presque uniquement au membre supérieur et ne persistant, en fin de compte, qu'au niveau de la main, réalisent un véritable type de *main sensitive corticale* ou *main pariétale*; elles relèvent d'une lésion très limitée du lobe pariétal que seules les blessures de guerre peuvent faire. Elles sont à mettre en parallèle avec ces formes d'hémiplégie motrice limitées à la main et désignées par Pierre Marie et Foix sous le nom de « main corticale ».

Paraplégies corticales sensitivo-motrices avec ataxie consécutives à des blessures de guerre. En collaboration avec M. d'Œlsnitz et L. Cornil. *Revue Neurologique*, no 4, avril 1919, p. 311.

Nous avons rapporté trois observations concernant des malades atteints de paraplégie par lésion traumatique des lobules paracentraux. Chez ces malades, il existait, outre des troubles ataxiques avec spasticité nette, un signe de Romberg et des troubles de la sensibilité superficielle et profonde dans les membres inférieurs. Chez l'un de ces blessés, les modifications de la sensibilité affectaient même une topographie radiculaire dans le territoire cutané de L_4, L_5 et S_1.

Nous avons désigné ces paraplégies sous le nom de *paraplégies ataxo-spasmodiques*.

Hémiplégie droite avec aphasie totale et crises épileptiformes post-grippales. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, nº 7, juillet 1919, p. 587.

Monoplégie brachiale sensitive avec ataxie, léger tremblement et attitudes athétosiques consécutives à des injections de vaccin antityphique. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, nº 5, mai 1919, p. 453.

Cette observation fut le premier exemple publié d'une complication nerveuse consécutive à l'injection du vaccin antityphique. Elle fut le point de départ, à la Société de Neurologie, d'une discussion intéressante au cours de laquelle MM. Guillain et Souques ont versé aux débats des faits semblables au nôtre.

Chorée monoplégique crurale persistante. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, nº 5, mai 1921, p. 734.

Maladie de Parkinson et émotion. Étude critique. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, nº 5, mai 1921, p. 578.

Sur la possibilité de prévenir la formation des escarres dans les traumatismes de la moelle épinière par blessures de guerre. En collaboration avec le professeur P. Marie. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 18 mai 1915.

Nous avons montré que, contrairement aux notions classiques, nous ne considérions pas l'escarre comme un trouble trophique d'origine centrale, médullaire, mais bien comme un trouble trophique d'origine locale, résultant à la fois de la gêne mécanique et de l'irritation chimique des téguments produite par les déjections, gêne et irritation auxquelles se joint rapidement un processus infectieux.

Les preuves de cette manière de voir, nous les trouvons d'abord dans le fait que les escarres ne sont pas en rapport avec le siège en hauteur de la lésion rachidienne; qu'il s'agisse de plaie de la moelle dorsale supérieure, inférieure ou lombo-sacrée, toujours c'est au niveau du sacrum que commence l'escarre cutanée, pour apparaître plus tard au niveau des talons, ou d'autres parties des membres inférieurs.

Nous les trouvons aussi, ces preuves, dans le fait que la présence des escarres n'est nullement en rapport avec l'étendue en largeur des lésions médullaires, mais toujours liée à l'incontinence des urines ou des matières.

Avec les *troubles sphinctériens* apparaissent les escarres, ce sont eux qui les conditionnent et les entretiennent; s'ils viennent à cesser, elles disparaissent. Un

blessé de la moelle qui ne perd pas ses matières ou ses urines ne doit pas avoir d'escarre; un blessé qui a de l'incontinence d'urine sera fatalement atteint de cette complication, si des mesures de propreté et d'hygiène rigoureuses ne sont pas prises dès le moment de la blessure.

Les déductions pratiques qui se dégagent de ces conclusions et qui sont capitales d'importance sont les unes *immédiates* : il faut empêcher à tout prix la souillure par l'urine et les matières; les autres *tardives* : il faut empêcher que le blessé reste constamment dans la même position de décubitus.

I. — **Sur la fréquence des complications pleuro-pulmonaires et leur rôle comme facteur de gravité chez les grands blessés nerveux.** *Presse Médicale*, n° 34, 15 juin 1916.

II. — **Complications pulmonaires mortelles chez les grands paraplégiques.** *Revue Neurologique*, mai-juin 1918, n° 5-6, p. 49.

Parmi les nombreuses complications trop souvent mortelles, qui menacent les blessés de la moelle, il en est qui méritent d'attirer tout particulièrement l'attention de ceux qui sont appelés à soigner les blessés des centres nerveux : ce sont les *complications pleuro-pulmonaires*.

En présence d'un grand blessé du crâne, trépané ou non, l'élévation de la température, les modifications de l'état général, font bien vite penser à une lésion inflammatoire du cerveau ou de ses enveloppes. En présence d'un blessé de la moelle épinière, l'apparition des phénomènes généraux, de la fièvre notamment, font trop souvent porter le diagnostic de myélite ou de méningomyélite infectieuse.

Or, il arrive fréquemment que ces assertions soient erronées et que les phénomènes généraux révèlent une infection localisée, non pas au niveau du système nerveux, mais bien à l'appareil pleuro-pulmonaire.

Les causes qui favorisent ou déterminent ces complications pleuro-pulmonaires sont multiples. Il faut reconnaître d'abord que les blessés de la moelle sont particulièrement sensibles au froid et supportent mal le transport, même de courte durée et à petite distance; d'où la nécessité de n'évacuer des malades à l'intérieur que le plus tard possible.

De plus, il arrive que l'on trouve parfois à l'autopsie des blessés de la moelle, des fractures de côtes. Ces fractures, produites par la chute brusque à terre du malade au moment où il est atteint par le projectile, peuvent jouer un rôle dans l'apparition des complications pleuro-pulmonaires.

Enfin, il est permis de supposer que la lésion médullaire elle-même puisse créer, du côté du poumon, par action vaso-motrice sympathique, un état qui favorise l'infection.

C'est la notion de la fréquence des complications pleuro-pulmonaires chez les blessés des centres nerveux, que je me suis efforcé de faire connaître, avec toutes les déductions d'ordre prophylactique et thérapeutique qu'elles entraînent.

Il faut, en effet, considérer les grands blessés nerveux, et notamment les blessés de la moelle, comme des sujets éminemment fragiles, sensibles au froid et nécessitant de grandes précautions au moment des transports.

Prévenir et traiter les complications d'ordre général chez les blessés nerveux, avoir en vue la gravité des complications pleuro-pulmonaires et leur fréquence dans les premières semaines ou les premiers mois qui suivent la blessure, c'est souvent permettre aux malades de franchir la *période dangereuse*, après laquelle ils pourront voir grandir leur chance d'amélioration ou de guérison.

Ne savons-nous pas en effet, aujourd'hui, que les phénomènes paralytiques liés directement à la lésion médullaire par plaie de guerre peuvent s'amender jusqu'à un degré parfois surprenant et souvent inespéré?

La forme hémiplégique de la commotion directe de la moelle cervicale avec lésion de la XIe paire cranienne. En collaboration avec J. Lhermitte. *Annales de Médecine*, n° 4, juillet-août 1917, p. 458.

Étude de quatre cas d'un type clinique nouveau et défini *par une hémiplégie spinale sans syndrome de Brown-Séquard, mais associée à la lésion directe de la branche externe du nerf spinal.*

Celle-ci s'accuse par la paralysie amyotrophique du sterno-mastoïdien et du trapèze, avec réaction de dégénérescence complète ou incomplète des muscles atrophiés. Parfois, outre la XIe paire, les filets du plexus cervical sont intéressés, la lésion donnant lieu à des douleurs vives dans une des moitiés du cou, et à de l'anesthésie ou de l'hypoesthésie dans les territoires douloureux.

Quant à l'hémiplégie, elle ne se démasque qu'au bout de quelques jours, après que se sont effacés les phénomènes de shock spinal.

L'hémiplégie de la commotion de la moelle cervicale se limite aux membres supérieur et inférieur, laissant intactes la face et la langue, sauf dans les cas où l'action du projectile a intéressé directement la VIIe ou la XIIe paire. Elle ne reste pas complète pendant très longtemps et le membre inférieur d'abord, puis le membre supérieur récupèrent quelques mouvements.

Dans un des cas, il existait des troubles subjectifs de la sensibilité, dans un autre des troubles vaso-moteurs, sudoraux et thermiques, et dans les quatre observations, de l'amyotrophie portant sur la moitié du corps paralysée.

L'hémiplégie, comme les quadriplégies et les monoplégies commotionnelles,

comporte un pronostic favorable *quoad vitam* et souvent même se termine par une restauration assez complète de la capacité fonctionnelle ; c'est que les altérations qu'engendre la commotion directe par projectile de guerre portent avant tout sur les éléments les plus délicats de la fibre fasciculaire ou radiculaire, le cylindre axe ; la continuité du tube nerveux n'est pas complètement détruite et rien ne s'oppose aux efforts de la régénération des fibres.

Deux nouveaux cas d'hémiplégie spinale par contusion indirecte de la moelle avec atteinte de la XIe paire. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, n° 4, 4 avril 1919, p. 318.

Le pronostic des quadriplégies par contusion indirecte de la moelle cervicale. En collaboration avec L. Cornil. *Bulletin de la Réunion médico-chirurgicale, de la 7e Région*, n° 5, 1918, p. 251 et *Progrès Médical*, n° 31, 3 août 1918.

Nous avons voulu montrer quelle réserve il convient d'apporter dans le diagnostic de l'étendue des lésions spinales, lorsqu'on examine les blessés de la moelle épinière immédiatement après leur blessure. L'évolution clinique indique, en effet, que dans ces contusions ou commotions médullaires il y a lieu, comme pour les plaies de la moelle, d'opposer le syndrome d'interruption anatomique au syndrome d'interruption physiologique.

A un premier examen, on pourrait croire que la quadriplégie est consécutive à une section de la moelle, puis assez rapidement les phénomènes d'interruption physiologique rétrocèdent. La durée de cette phase d'inhibition, véritable « coma médullaire » varie avec la gravité de la lésion anatomique, de quinze jours à quatre mois suivant les cas.

On voit, par là même, combien le pronostic de gravité des quadriplégies, par commotion spinale cervicale, se trouve atténué. Les faits que nous avons rapportés, joints à ceux publiés par Pierre Marie et Mme A. Benisty, Claude et Lhermitte, Roussy et Lhermitte montrent que certaines quadriplégies, qui eussent été considérées comme fatales avant la guerre, pouvaient évoluer vers la guérison.

Il convient donc, chaque fois qu'on se trouvera en présence d'un cas de quadriplégie par commotion spinale cervicale, de ne pas porter un pronostic trop pessimiste. Sans doute, savons-nous que nombre de blessés atteints de semblables traumatismes succombent peu après, soit au poste de secours, soit dans les quelques jours qui suivent leur blessure, à l'ambulance divisionnaire.

Il n'en est pas moins vrai qu'il y a des cas déjà nombreux dans la littérature

neurologique de guerre, et semblables à ceux que nous venons de rapporter, où progressivement s'installe la guérison.

Dès le début, l'immobilisation systématique, l'absence de toute intervention chirurgicale sur le rachis et la moelle, la prophylaxie des escharres, enfin la hantise pour le médecin des complications pulmonaires, faciliteront chez de tels blessés une évolution favorable.

Deux cas de commotion spinale directe par luxation vertébrale cervicale. — Quadriplégie en voie de guérison; syndrome de Cl. Bernard-Horner. En collaboration avec Lucien Cornil. *Revue Neurologique*, n°s 3-4, mars-avril 1918, p. 233.

Étude de deux observations dans lesquelles, à la suite d'un traumatisme de la colonne cervicale, il y eut quadriplégie.

Dans le premier cas, la lésion spinale a été réalisée par une luxation atloïdo-axoïdienne avec fracture de l'apophyse odontoïde, accident que les classiques considèrent comme fatal en raison de l'atteinte du bulbe.

Dans le deuxième, il y eut luxation en arrière de la IVe vertèbre cervicale; fait exceptionnel dans les luxations des vertèbres cervicales.

Après une période de « coma médullaire » ayant duré un mois et demi chez le premier blessé, quatre mois chez le second, la régression de la quadriplégie s'est faite suivant un mode croisé, le retour de la motilité intéressant simultanément le membre supérieur d'un côté, et le membre inférieur de l'autre côté.

Au bout de dix mois la récupération motrice était, en apparence, à peu près complète. Il persistait toutefois, chez le premier malade, un léger reliquat d'hémiplégie gauche, et chez le second une monoplégie brachiale droite minime, associée à une paraplégie fruste. On notait de plus, dans le premier cas, un syndrome de Claude-Bernard Horner gauche persistant, et chez le second, l'existence d'un *syndrome de Claude-Bernard Horner alternant* affectant, tantôt le côté droit, tantôt le côté gauche.

I. — **Syndrome bulbo-médullaire consécutif à une contusion rachidienne cervicale.** En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, n° 6, 1919, p. 513.

II. — **Sur un nouveau cas de syndrome bulbo-médullaire avec signe d'Argyll-Robertson consécutif à une contusion rachidienne cervicale.** En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, 1920, n° 11, p. 1121.

Ces observations nous ont paru intéressantes à signaler en raison de leur rareté. La plupart des blessés par atteinte bulbaire étant restés sur le champ de bataille,

ce n'est qu'exceptionnellement qu'on a pu observer des cas comme les nôtres où, dans le premier, l'extension du foyer myélomalacique de la moelle cervicale s'est faite au niveau des noyaux bulbaires, des IXe, X^e, XIe, XIIe paires.

D'autre part, en raison de la régression temporaire des troubles moteurs puis, au bout de quatre mois de leur réapparition progressive, on est autorisé à admettre que le surmenage intensif et la fatigue imposée au blessé ont provoqué une extension nouvelle de la lésion médullaire (extension du foyer de ramollissement ou hémorragie secondaire).

Dans la 2e observation, la symptomatologie s'enrichissait d'un signe d'A.-Robertson unilatéral. Il y avait en outre atteinte des IXe, X^e, XI,^{e} XIIe paires et du sympathique cervical.

Les blessures de la moelle et de la queue de cheval. En collaboration avec J. Lhermitte. Un vol. de 202 pages avec 12 figures, Masson et Cie, édit., Paris, 1918.

Nous avons cherché, dans ce volume, à faire une mise au point complète de la question des blessures de la moelle et de la queue de cheval, tant au point de vue clinique qu'anatomo-physiologique. Cette étude d'ensemble est appuyée sur les faits nombreux observés durant le début de la guerre, et plus particulièrement sur des cas personnels.

A propos des complications nerveuses observées au cours de l'épidémie de grippe actuelle. *Revue Neurologique*, n°s 11-12, nov.-déc. 1918, p. 334.

Dans cette communication j'ai attiré l'attention sur la rareté relative des complications nerveuses centrales ou périphériques observées dans une région où l'épidémie a revêtu cependant une certaine intensité et où ces cas ont été recherchés avec soin.

Les résultats fournis par la ponction lombaire dans les quatre observations que j'ai publiées méritent d'attirer tout particulièrement l'attention. En effet, celle-ci a révélé dans tous ces cas de l'hyperalbuminose et une lymphocytose nette, atteignant même dans un cas de 80 à 100 lymphocytes par champ, et traduisant la participation des méninges au processus infectieux.

Réflexes cutanés de défense dans la maladie de Friedreich. Présence aux membres inférieurs d'un réflexe croisé d'adduction et de rotation interne. En collaboration avec Lamaze. *Revue Neurologique*, n° 2, 1920, p. 193.

Réflexes d'automatisme médullaire apparus au cours d'un syndrome de compression médullaire dans un membre antérieurement atteint de paralysie infantile. En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, nº 3, mars 1922, p. 294.

Myélite tuberculeuse primitive. En collaboration avec L. Cornil. *Progrès médical*, février 1924.

NERFS PÉRIPHÉRIQUES — MUSCLES — ARTICULATIONS

Plaies des nerfs par blessures de guerre. *Revue Neurologique*, nos 17 et 18, mai-juin 1915, p. 478, et *Société de Biologie*, 20 mars 1915, p. 531.

A propos de 41 cas de lésions des nerfs périphériques par blessure de guerre, j'ai attiré l'attention sur le mode de disparition des zones anesthésiques après suture ou libération des nerfs périphériques. — En suivant, chez un certain nombre de malades opérés pour section ou compression d'un nerf par blessure de guerre, le mode de retour de la sensibilité, on voit que la réapparition de la sensibilité ne se fait pas dans un même temps pour toute l'étendue de la zone atteinte, mais bien suivant un processus qui semble être le même dans tous les cas.

La zone anesthésique ou hypoesthésique, à la piqûre, diminue d'étendue en rétrécissant ses limites dans un sens donné, pour un nerf déterminé. On peut dire que l'anesthésie se retire en quelque sorte comme une « marée descendante ».

Ce mode de récupération sensitive ou de rétrocession des zones anesthésiques au cours des restaurations nerveuses semble avoir un intérêt à la fois physiologique et pronostique :

Physiologique, au point de vue de la dissociation et de la distribution des fibres sensitives dans les nerfs périphériques;

Pronostique, l'étude comparative des zones anesthésiques permettant de suivre l'évolution vers la restauration d'une lésion d'un nerf périphérique.

Deux cas de paralysie dissociée de la branche postérieure du radial à type de pseudo-griffe cubitale. En collaboration avec J. Branche. *Revue Neurologique*, nos 10-11-12, décembre 1917, p. 382.

Traitement des plaies des nerfs par griffe nerveuse morte hétéroplastique. En collaboration avec A. Reverdin. *Revue Neurologique*, novembre 1918, p. 331.

Nous avons eu recours dans le traitement des plaies des nerfs à la greffe hétéprolastique morte suivant le procédé de Nageotte.

Ces interventions, dont la première remontait à neuf mois, étaient encore trop récentes à cette date pour qu'on puisse juger des résultats de la méthode au point de vue de la restauration fonctionnelle du nerf lésé. Elles permettaient néanmoins d'apprécier les résultats immédiats, en montrant la parfaite tolérance des greffons chez l'homme, faits qui confirmaient entièrement ceux obtenus chez l'animal par Nageotte.

I. — **Les manœuvres d'élongation du nerf dans le diagnostic des sciatiques médicales.** En collaboration avec L. Cornil et R. Leroux. *Presse Médicale*, nº 49, 6 septembre 1917.

II. — **La flexion latérale du tronc; les manœuvres de flexion dorsale et de torsion interne du pied dans le diagnostic des algies sciatiques.** En collaboration avec L. Cornil. *La Médecine*, 5 février 1920, p. 290.

Nous nous sommes attachés à préciser les caractères différentiels entre les sciatiques vraies et les fausses sciatiques observées aux Armées durant la guerre.

Nous avons surtout retenu des signes permettant de révéler l'élément douloureux, par l'élongation du nerf, et nous avons pratiqué systématiquement la recherche du signe de Lasègue dans la position assise et la station debout.

Les *manœuvres d'élongation du nerf dans la station debout*, que nous avons particulièrement étudiées, donnent des renseignements utiles, pour le diagnostic différentiel des sciatiques.

Paralysie du sciatique poplité externe, consécutive à une injection intra-fessière de sels de quinine. En collaboration avec L. Cornil. *Gazette des Hôpitaux*, nº 81, 25 décembre 1919, p. 1277.

Différents types de myopathie atrophique progressive. En collaboration avec Ballivet. *Revue Neurologique*, nºs 10-11-12, oct.-nov.-déc. 1917, p. 386.

L'arthrite coxo-fémorale déformante de l'adulte. En collaboration avec E. Beaujard, G. Caillods et L. Cornil. *Revue Neurologique*, nºs 10-11-12, oct.-nov.-déc. 1917, p. 386.

SYMPATHIQUE

Trois cas de syndrome sympathique cervical par blessure de guerre. En collaboration avec J. Branche et L. Cornil. *Revue Neurologique*, nos 10-11-12, oct.-nov.-déc. 1917, p. 383.

Ces trois observations, sensiblement analogues, se différencient les unes des autres par le mécanisme de l'atteinte du sympathique et par le siège précis de la lésion.

Celle-ci était due, dans le premier cas, à l'arrachement des rami-communicantes; dans le deuxième cas, à l'atteinte directe du sympathique cervical; dans le troisième, à une atteinte de l'anse de Vieussens, au niveau du ganglion inférieur.

Ces observations nous ont permis de mettre en valeur un fait d'intérêt purement physiologique, concernant le réflexe oculo-cardiaque. Normalement, la compression oculaire du côté droit détermine un ralentissement plus marqué que celui produit par la compression du côté gauche. Or, nous avons trouvé au contraire, chez nos trois blessés ayant une paralysie du sympathique cervical gauche, un ralentissement cardiaque plus marqué dans la compression gauche que dans la compression droite.

Ces faits permettent donc de penser, avec Petzetakis, que le réflexe oculo-cardiaque dont la voie centripète est le trijumeau, n'a pas seulement comme voie centrifuge le pneumogastrique, mais que le sympathique intervient aussi dans cette voie centrifuge.

PSYCHONÉVROSES

I. — **Les acro-contractures, les acro-paralysies. — Mains figées et pieds bots varus psycho-névrosiques.** En collaboration avec Boisseau et d'Œlsnitz. *Annales de Médecine*, n° 5, sept.-oct. et n° 6, nov.-déc. 1917, pp. 515 et 647.

II. — **Sur le traitement par la psychothérapie des acro-contractures et des acro-paralysies. A propos de 141 cas de mains figées et de 56 cas de pieds bots varus.** En collaboration avec Boisseau et d'Œlsnitz. *Revue neurologique*, nos 10-11-12, nov.-déc. 1917, p. 258.

III. — **Eléments de prédisposition et causes déterminantes des troubles secondaires de l'hystérie. — L'immobilisation ou l'utilisation vicieuse. Le terrain circulatoire. L'état mental. Le « syndrome dyskinétique ».** En collaboration avec Boisseau et d'Œlsnitz. *Presse Médicale*, 12 décembre 1918; et *Archives of Neurology and Psychiatry* (Chicago); septembre 1920.

IV. — **Les psychonévroses de guerre.** En collaboration avec Lhermitte. — Un volume de 187 pages, avec 13 pl. hors texte; Masson et C[ie], édit., Paris, 1917 (traduit en anglais).

V. — **Le traitement des psychonévroses de guerre.** En collaboration avec Boisseau et d'Œlsnitz. — Un volume de 193 pages, avec 11 figures. Masson et C[ie], édit., Paris, 1918.

Dès le début de la guerre, j'ai été l'un des premiers à attirer l'attention sur l'importance des troubles nerveux dits « hystériques ou psychonévropathiques » observés chez les blessés ou les commotionnés, et sur les mesures qu'il y avait lieu de prendre pour empêcher leur extension.

Puis, comme chef de Centre neurologique d'Armée ou de Région, je me suis attaché à l'étude des psychonévroses de guerre, en m'efforçant d'en préciser les caractères distinctifs d'avec les troubles organiques, et de créer des centres hospitaliers spécialement organisés en vue du traitement psychothérapique.

Les diverses communications que j'ai faites aux Sociétés savantes ou les articles que j'ai écrits, en collaboration avec Boisseau, Lhermitte, d'Œlsnitz, Cornil et Leroux, ont été exposés sous une forme synthétique dans les deux ouvrages suivants : *Les psychonévroses de guerre* (1917) et *Le traitement des psychonévroses de guerre* (1918).

Les conclusions auxquelles nous avons abouti, concernant l'influence du facteur physique dans la genèse et la nature des troubles dits « physiopathiques » ont été tout d'abord l'objet de très vives discussions, puis, la plupart des neurologistes français et surtout étrangers se sont ralliés à la thèse que nous avons soutenue.

Je me bornerai à résumer ici l'un de nos derniers articles d'ensemble paru sur la question en 1918; il me semble avoir clos définitivement le débat sur la nature des « troubles dits physiopathiques », puisqu'il est resté jusqu'ici sans réponse de la part de nos contradicteurs.

Parmi les nombreux troubles nerveux que la guerre a révélés, il est une catégorie de manifestations à allures cliniques bien particulières qui, dès le début de la campagne, a frappé les neurologistes. Ce sont ces troubles morbides, aujourd'hui connus de tous, que Babinski et Froment ont réunis en un ensemble clinique, sous l'appellation de « troubles nerveux d'ordre réflexe », ce qui préjuge de leur origine

et sous celle de « troubles physiopathiques », ce qui les localise aux frontières de l'organicité et de la névrose.

Dès le début de mes études sur les psychonévroses de guerre, et dans toute la série de mes travaux sur ce sujet, j'ai soutenu une opinion absolument différente de celle de Babinski et Froment. J'ai montré en effet, d'abord avec Lhermitte, puis avec Boisseau et d'Œlsnitz que les phénomènes émotifs et purement psychiques étaient à la base de toutes ces manifestations psychonévrosiques; et que ce n'était que plus tard, à la suite d'une longue immobilisation, que pouvaient apparaître des troubles de nature organique.

Les éléments de notre conception, basés sur une série de faits et d'observations portant sur environ 2 000 cas de psychonévroses de guerre, peuvent être résumés comme suit :

1° Le trouble moteur, contracture ou paralysie, est l'élément dominant et primitif du syndrome; il est de nature pithiatique parce qu'il est, dans la majorité des cas, reproductible par la volonté du sujet et susceptible de disparaître brusquement par persuasion, à condition que celle-ci soit appliquée dans des conditions de milieu et de préparation favorables.

2° Les troubles connexes, habituels mais non constants, variables dans leur allure, souvent persistants et de rétrocession lente, sont assimilables en tout point aux troubles secondaires de l'hystérie. Ce sont, autrement dit, des accidents organiques, survenant chez des prédisposés et provoqués par le trouble moteur pithiatique primitif.

Voici les arguments qui viennent à l'appui de notre manière de voir.

I. — Éléments de prédisposition.

Le côté sain des hystériques. — L'étude systématique poursuivie du côté sain chez des sujets atteints de troubles névrosiques quelconques nous a conduits à des constatations intéressantes.

Prenons comme exemple le plus typique, le plus complet, une main figée, et retenons ses caractéristiques cliniques telles que les ont décrites Babinski et Froment. Nous trouvons au niveau de la main malade de l'hypothermie, de la cyanose; l'oscillométrie décélera une diminution variable des amplitudes oscillatoires artérielles; on notera des troubles sudoraux, des modifications réflectives, enfin des déformations variables souvent paradoxales, et telles que la volonté ou un trouble hystérique pur semblent incapables de les reproduire. Nous avons été amenés progressivement à rechercher si ces diverses modifications n'existaient pas à l'état de *tendance* plus ou moins cachée, latente ou fruste, du côté sain. Notre attente n'a pas été trompée et l'étude analytique des diverses tendances observées dans le membre

symétrique nous a permis d'y retrouver des éléments de prédisposition que nous allons d'abord décrire et dont nous discuterons ensuite la valeur et les conséquences.

Les manifestations circulatoires : la microsphygmie. — L'étude oscillométrique de très nombreux cas de troubles acro-moteurs nous a amenés à faire cette constatation : le côté sain présente chez ces sujets un état de vaso-constriction moindre que le côté malade, mais réel cependant si on le compare avec les constatations faites chez des sujets normaux. Cet état est parfois, mais non toujours, accusé à la vue par une acrocyanose bilatérale. En tout cas, nous avons pu non seulement en constater la réalité par de nombreux examens à l'oscillomètre de Pachon (dont nous avons donné les premiers résultats dès novembre 1917), mais l'objectiver sur des oscillogrammes, toutes constatations soulignant, chez les sujets atteints de mains figées ou de pieds bots, l'existence d'une *microsphygmie bilatérale* quoique inégale, une véritable *micro-anisosphygmie* quand on les compare aux constatations faites chez des sujets sains.

Les troubles sudoraux. — Continuant ces investigations systématiques du côté sain dans différentes conditions d'observation, nous y avons rencontré d'autres tendances :

Voici une main avec hypersudation si marquée qu'elle est luisante, que les gouttes de sueur perlent à la surface des téguments palmaires. Si on examine la main saine, on y trouve une tendance, moins marquée évidemment, mais cependant anormale à l'hyperidrose.

Laxité articulaire et musculo-tendineuse. — Suivant cette même méthode d'investigation, étudions les troubles musculo-tendineux et articulaires. Observons-nous du côté malade une hyperextension extrême des doigts telle qu'apparemment la volonté ou un trouble hystérique n'auraient pu la réaliser, nous retrouverons du côté sain une laxité musculo-tendineuse ou articulaire anormalement marquée. C'est dans ces conditions que les attitudes antalgiques, souvent volontairement fixées, ont pu réaliser des déformations au premier abord paradoxales et semblant dépasser le cadre du trouble simplement psychonévrosique.

Les troubles articulaires. — Pourquoi certains sujets présentent-ils des raideurs articulaires parfois précoces alors que d'autres n'en font pas, malgré une immobilisation prolongée? Si l'immobilisation est nécessaire dans la production de ces troubles articulaires, elle n'est pas, à elle seule, suffisante. Il faut l'association de causes prédisposantes qui sont variables. Chez certains malades, les suppurations prolongées paraissent favoriser les réactions articulaires, chez d'autres sujets ayant

eu des manifestations articulaires dans leur passé il s'agit plutôt d'une prédisposition diathésique. Prédisposition et immobilisation nous paraissent nécessaires et suffisantes pour permettre l'apparition et le développement des troubles articulaires.

L'hyperréflectivité tendineuse. — Si l'examen clinique révèle une hyperréflectivité tendineuse excessive, le côté sain décélera habituellement une tendance normale aux réactions réflectives fortes. C'est journellement, au cours de nos examens cliniques, que nous avons pu faire cette constatation.

Cette étude des tendances constatées du côté sain chez les hystériques a permis de pressentir que l'on trouvait là, à l'état d'ébauche ou plutôt de préparation, la plupart des troubles observés du côté malade.

Mais s'agit-il bien ici de manifestations antérieures, préexistantes aux troubles morbides, de véritables éléments de prédisposition plutôt que d'un retentissement de l'état du côté malade sur le côté sain?

Nous adoptons la première hypothèse : ces troubles du côté sain ne peuvent pas, à notre avis, tant ils sont fréquemment et précocement observés, être expliqués par la loi de symétrie; d'ailleurs on note habituellement que suivant qu'ils existent ou non, le même trouble moteur névropathique donnera ou ne donnera pas lieu à l'apparition des accentuations morbides du côté malade.

Donc, la préexistence des troubles de prédisposition, bilatéraux et symétriques, nous paraît être l'hypothèse qui explique le mieux nos constatations. Dès lors il semble bien que le syndrome secondaire constaté du côté malade n'est qu'une amplification anormale de tendances préexistantes observées du côté sain.

Mais à la faveur de quelles circonstances se trouve réalisée cette amplification, cette accentuation qui transforme une manifestation encore physiologique en un trouble déjà pathologique?

II. — Causes déterminantes.

Deux facteurs essentiels interviennent pour provoquer les troubles que nous étudions; ce sont :

L'influence de l'immobilisation ou de l'utilisation vicieuse; l'influence de l'état psychique du sujet.

L'influence de l'immobilisation ou de l'utilisation vicieuse. — Nous pensons que l'immobilisation antalgique par inertie psychique, consécutive à une blessure, à un traumatisme, — tout comme l'immobilisation dans les appareils de contention divers — suffit à accentuer les tendances préexistantes et à faire apparaître les différents éléments secondaires; puis plus tard que l'inutilisation ou l'utilisation vicieuse d'un membre, ou d'un fragment de membre, en favorise l'évolution progressive et l'accentuation.

Ainsi se créeront, par ordre chronologique, d'abord les troubles caloriques et vaso-moteurs avec leurs conséquences (hyperexcitabilité mécanique, modifications des réactions électriques), ensuite les troubles trophiques cutanés, l'amyotrophie (avec, comme conséquence, l'hyperréflectivité tendineuse), les ankyloses fibreuses articulaires, les rétractions musculo-tendineuses. Si l'immobilisation à elle seule est habituellement insuffisante à provoquer les troubles circulatoires, premiers en date, associée à une vaso-constriction préalable, elle suffit à les déterminer; et ainsi, immobilisation et vaso-constriction sont des facteurs qui, indépendants à leur origine, évolueront parallèlement et ajouteront leurs effets pour réaliser l'ensemble symptomatique du tableau clinique.

Voici comment nous comprenons le mécanisme de sa production. Les troubles acro-vaso-moteurs bilatéraux, avant toute adjonction traumatique ou dyskinétique, représentent déjà en eux-mêmes un certain degré de dérèglement du système sympathique vasculaire. Ils traduisent une déficience de la régulation thermique et vaso-motrice, contre laquelle les sujets doivent lutter par une suractivité musculaire constante. C'est l'intensité, c'est la fréquence des mouvements qui compenseront la paresse de l'activité circulatoire en excitant la régulation insuffisante du sympathique.

Dans ces conditions, qu'un membre, ou mieux une extrémité, siège de semblables troubles vasculaires soit immobilisée sous l'influence directe (action antalgique) ou indirecte (trouble moteur pithiatique) d'un traumatisme local, que va-t-il se passer?

« Ce sont les organes, disent Morat et Doyon, qui par l'intermédiaire de leurs nerfs sensitifs provoquent le phénomène vaso-moteur destiné à proportionner la circulation au besoin créé par le fonctionnement. »

L'inactivité musculaire va donc inhiber encore un sympathique déjà déficient. Plus cette inactivité durera, plus le sympathique s'adaptera à ce nouvel état de choses, plus il tendra à perdre complètement ses fonctions normales régulatrices.

Que se passera-t-il maintenant si nous faisons réapparaître les fonctions motrices du membre? La motilité passive ne modifiera que transitoirement, et surtout que très partiellement, les troubles vaso-moteurs; ceci s'explique par le fait que n'étant pas un véritable réveil du fonctionnement musculaire, que n'étant qu'une apparence trompeuse de l'action physiologique des muscles, elle n'a aucune raison d'influencer les centres sympathiques d'une façon importante et surtout durable. Au contraire, le retour des mouvements actifs provoque, nous l'avons montré, une modification intense, une amélioration notable des troubles vasculaires; si ce résultat n'est pas d'emblée complet et définitif, s'il a tendance à ne se stabiliser que progressivement, c'est, croyons-nous, parce que le système sympathique du membre s'est adapté à l'inactivité musculaire et que, pour une nouvelle adaptation à l'activité

reparue, il faudra la mise en jeu régulière et continuelle des muscles dans leur fonctionnement physiologique normal. Ceci explique pourquoi l'on observe un parallélisme constant entre la rapidité de disparition des différents troubles secondaires et le degré de perfection de l'usage du membre malade.

C'est donc, à notre avis, l'immobilisation qui chez des prédisposés crée l'apparition des troubles secondaires. C'est l'inutilisation ou l'utilisation vicieuse qui les entretiennent. C'est le retour de la motilité qui tend à les améliorer, et l'utilisation physiologiquement normale à les faire disparaître.

Rôle de nécessité d'un état mental spécial. — Mais pour aboutir à de tels résultats il faut une immobilisation, une désutilisation systématique, persistante et même paradoxale. Il semble que le malade fait tout ce qui est nécessaire pour perdre l'usage de son membre ou de son fragment de membre.

C'est qu'en effet, on a affaire à des sujets de mentalité bien spéciale, à volonté déficiente, plus ou moins pervertie et qui rappelle, par bien des points, celle des accidentés du travail. C'est là encore un facteur étiologique dominant et essentiel, nécessaire à la genèse des troubles que nous étudions; c'est lui qui en permet l'éclosion, en explique la fixation et en règle la guérison. Il devra donc être pris en sérieuse considération chaque fois qu'il s'agira d'établir le pronostic et de décider le traitement d'un accident psychonévropathique.

En résumé, nous basant sur l'étude d'environ 2 000 cas de troubles psychonévrosiques variés, nous disons :

1° Que pour permettre l'éclosion des troubles du syndrome réflexe ou physiopathique de Babinski et Froment — pour nous troubles secondaires de l'hystérie — trois conditions sont nécessaires et suffisantes :

Les éléments de prédisposition et parmi eux les troubles circulatoires;

L'immobilisation ou l'utilisation vicieuse;

L'état mental spécial.

2° Que les troubles circulatoires, caloriques, trophiques, etc., ne sont que des manifestations d'ordre secondaire, greffées sur un élément primitif d'ordre névropathique : paralysie ou contracture.

C'est pourquoi nous proposons de désigner l'ensemble des troubles constitués par cette association sous le nom de « *Syndrome dyskinétique ou syndrome d'utilisation vicieuse* ».

A propos de quelques troubles nerveux psychiques observés à l'occasion de la guerre: Hystérie, hystéro-traumatisme, simulation. *Presse Médicale*, nº 15, 1915.

Troubles nerveux psychiques de guerre. *Presse Médicale*, 29 avril 1915.

Accidents nerveux produits à distance par éclatement d'obus. *Revue Neurologique*, nº 15, mars 1915, p. 216.

Surdité-mutité par éclatement d'obus chez trois zouaves compagnons d'armes. *Revue Neurologique*, nºs 17-18, mai-juin 1915, p. 394.

Fausse commotion cérébrale. Bégaiement hystérique. En collaboration avec Boisseau. *Revue Neurologique*, nºs 23-24, novembre-décembre 1915, p. 1099.

Les sinistroses de guerre. Accidents nerveux par éclatement d'obus à distance. En collaboration avec Boisseau. *Revue Neurologique*, nºs 23-24, novembre-décembre 1915, p. 1112.

Un cas de paraplégie hystérique datant de vingt et un mois avec gros troubles vaso-moteurs, thermiques et sécrétoires des extrémités inférieures. *Revue Neurologique*, nºs 4-5, avril-mai 1917, p. 253.

Pseudo-tympanites abdominales hystériques. « **Les catiémophrénoses** ». En collaboration avec Boisseau et Cornil. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, nºs 15-16, 11 mai 1917, p. 665. — *Revue Neurologique*, nºs 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 387.

Deux cas de pseudo-commotion labyrinthique par éclatement d'obus à distance (commotion labyrinthique persévérée, simulée ou suggérée). En collaboration avec Boisseau. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 mai 1917, p. 671. — *Revue Neurologique*, nºs 15-16, 17 mai 1917, p. 671.

Sur le pronostic et le traitement des troubles nerveux dits réflexes. En collaboration avec Boisseau. *Revue Neurologique*, nº 6, juin 1917, p. 516.

Sur l'influence du facteur psychique dans la guérison des accidents psycho-névrosiques de guerre. En collaboration avec Boisseau et d'Œlsnitz. *Revue Neurologique*, nº 6, juin 1917, p. 545.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1903

1. ***Une nouvelle observation de phlébite syphilitique secondaire.*** *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 23 janvier 1903, p. 100. En collaboration avec A. Renault.
2. ***Épithélioma du gland.*** *Bulletin de la Société anatomique de Paris*, 23 janvier et 30 janvier 1903, p. 74 et 119. En collaboration avec J. Boisseau.
3. ***Cor Bovinum. Énorme hypertrophie du cœur consécutive à une endocardite chronique rhumatismale.*** *Bulletin de la Société anatomique de Paris*, 26 juin 1903, p. 539.
4. ***Deux cas d'adipose douloureuse, suite d'ovariotomie.*** *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 16 octobre 1903, p. 1068. En collaboration avec J.-A. Sicard.

1904

5. ***Anévrisme de la crosse de l'aorte (type récurrent) avec oblitération de la sous-clavière.*** *Société anatomique de Paris*, 15 janvier 1904, p. 47.
6. ***Artères rénales surnuméraires.*** *Société anatomique de Paris*, 15 janvier 1904, p. 47.
7. ***Carcinome fibreux du larynx.*** *Société anatomique de Paris*, 5 février 1904, p. 112.
8. ***Hernie diaphragmatique étranglée.*** *Société anatomique de Paris*, 19 février 1904, p. 159. En collaboration avec Boudet.
9. ***Un cas de sciatique avec troubles de la sensibilité à topographie radiculaire.*** *Revue neurologique*, n° 12, 30 juin 1904, p. 617. En collaboration avec Gauckler.
10. ***Un cas de névrite périphérique avec topographie spéciale des troubles moteurs et sensitifs.*** *Revue neurologique*, n° 12, 30 juin 1904, p. 619. En collaboration avec le prof. Dejerine.
11. ***Méningite aiguë cérébro-spinale syphilitique. Évolution sept mois après le chancre, et au cours du traitement spécifique. Cytologie du liquide céphalo-rachidien. Autopsie.*** *Revue neurologique*, n° 9, 15 mai 1904, p. 491. En collaboration avec J.-A. Sicard.
12. ***Un cas de déviation en sens opposé de la tête et des yeux.*** *Revue neurologique*, n° 14, 30 juillet 1904, p. 763. En collaboration avec Gauckler.
13. ***Un cas de paralysie alterne (hémiplégie droite, paralysie de l'oculo-moteur externe gauche).*** *Revue neurologique*, n° 14, 30 juillet 1904, p. 791. En collaboration avec Gauckler.

14. ***Un cas de poliomyélite subaiguë à topographie radiculaire (type scapulo-huméral).*** Revue neurologique, n° 24, 30 décembre 1904, p. 1207. En collaboration avec Gauckler.

15. ***Un cas de ptosis congénital de la paupière droite avec déficit cellulaire dans le noyau de la IIIe paire.*** Revue neurologique, n° 24, 30 décembre 1904, p. 1243. En collaboration avec Dejerine et Gauckler.

1905

16. ***Un cas d'hémiplégie avec déviation conjuguée de la tête et des yeux chez une aveugle de naissance.*** Revue neurologique, n° 3, 15 février 1905, p. 161. En collaboration avec le prof. Dejerine.

17. ***Note sur un cas d'acromégalie avec lésions associées de toutes les glandes vasculaires sanguines.*** Revue neurologique, n° 6, 30 mars 1905, p. 356. En collaboration avec Gauckler.

18. ***Un cas de paraplégie spasmodique avec lésions médullaires en foyer sans dégénérescence apparente dans la moelle, ni au-dessus ni au-dessous de la lésion.*** Revue neurologique, n° 8, 30 avril 1905, p. 409. En collaboration avec Gauckler.

19. ***Les injections sous-cutanées de « scopolamine » dans la maladie de Parkinson.*** Revue neurologique, n° 12, 30 juin 1905, p. 644.

20. ***Un cas d'hémorragie méningée sous-dure-mérienne sans modification chromatique du liquide céphalo-rachidien.*** Revue neurologique, n° 12, 30 juin 1905, p. 651.

21. ***Un cas de cholestéatome de la base de l'encéphale.*** Revue neurologique, n° 24, 30 décembre 1905, p. 1183. En collaboration avec le prof. P. Marie.

22. ***Hémorragie de la couche optique.*** Revue neurologique, n° 24, 30 décembre 1905, p. 1227.

1906

23. ***Des sarcoïdes sous-cutanées (Contribution à l'étude des tuberculides ou tuberculoses atténuées de l'hypoderme).*** Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, n° 1, janvier, 1906, p. 1. En collaboration avec J. Darier.

24. ***Un nouveau cas de soi-disant hétérotopie du cervelet (ectopie cérébelleuse vraisemblablement post mortem).*** Revue neurologique, n° 2, 30 janvier 1906, p. 88.

25. ***Un cas de sclérose latérale amyotrophique avec dégénération de la voie pyramidale suivie au Marchi de la moelle jusqu'au cortex.*** Revue neurologique, n° 9, 15 mai 1906, p. 393. En collaboration avec I. Rossi.

26. ***Le syndrome thalamique.*** Revue neurologique, n° 12, 30 juin 1906, p. 521. En collaboration avec le professeur Dejerine.

27. ***Contribution à l'étude des tumeurs méningées (trois cas de sarcomes méningés).*** Archives générales de médecine, n° 51, décembre 1905, p. 3211.

28. ***Hémianesthésie cérébrale par lésion de la couche optique et de la calotte pédonculaire, sans participation du segment postérieur de la capsule interne.*** Revue neurologique, n° 24, 30 décembre 1906, p. 1202. En collaboration avec E. Long.

1907

29. ***Étude anatomique d'un cas de syndrome de Weber avec hémianopsie; foyer de ramollissement dans le pédoncule, dans les corps genouillés externe et interne et la bandelette optique.*** *Revue neurologique*, n° 10, 30 mai 1907, p. 529. En collaboration avec I. Rossi.

30. ***Deux cas de sclérose latérale amyotrophique (dont un suivi d'autopsie) ayant débuté après l'âge de soixante-dix ans.*** *Revue neurologique*, n° 14, 31 juillet 1907, p. 764. En collaboration avec I. Rossi.

31. ***Contribution anatomo-pathologique à l'étude des localisations motrices corticales. A propos de trois cas de sclérose latérale amyotrophique avec dégénération de la voie pyramidale suivie au Marchi de la moelle au cortex.*** *Revue neurologique*, n° 15, 15 août 1907, p. 785; et *XVIIe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française* (Genève-Lausanne, 1-6 août 1907); *Revue neurologique*, n° 16, 30 août 1907, p. 904. En collaboration avec I. Rossi.

32. ***La couche optique. Étude anatomique, physiologique et clinique. Le syndrome thalamique.*** *Thèse de Paris*, 1907.

1908

33. ***A propos du syndrome thalamique avec troubles cérébelleux et vaso-asymétrie; discussion***, *Revue neurologique*, n° 11, 15 juin 1908, p. 553.

34. ***Étude des dégénérescences secondaires descendantes de la formation]réticulée, chez l'homme, consécutives aux lésions en foyer de la calotte pédonculaire.*** (Bras des tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs et fibres de la voie acoustique centrale en connexion avec le noyau supérieur du Reil latéral. — Faisceau longitudinal postérieur. — Faisceau central de la calotte. — Fibres croisées internes de la formation réticulée. — Voie centrale du trijumeau. — Entrecroisement supérieur ou sensitif du bulbe. — Fibres disséminées de la formation réticulée). *Revue neurologique*, n° 15, 15 août 1908, p. 757. En collaboration avec E. Long.

35. ***Influence des lésions nerveuses expérimentales sur la prolifération de la moelle osseuse.*** *Société de Biologie*, 24 octobre 1908, p. 333. En collaboration avec Ribadeau-Dumas.

1909

36. ***Visite à quelques Instituts anatomo-pathologiques en Allemagne.*** *Rapport à l'Académie de médecine* et *Presse médicale*, n° 5, 16 janvier 1909.

37. ***Conservation de pièces macroscopiques dans la gélatine glycérinée en boites de Pétri.*** *Société de Biologie*, 20 février 1909, p. 308.

38. ***Deux cas de lésions de la couche optique suivis d'autopsie*** (présentation de pièces macroscopiques). *Revue neurologique*, n° 4, 28 février 1909, p. 240.

39. ***Présentation d'une moelle de syringomyélie en « canne de Provence ».*** *Revue neurologique*, n° 6, 30 mars 1909, p. 384.

40. ***Deux nouveaux cas de lésions de la couche optique suivis d'autopsie.*** Syndrome thalamique pur et syndrome thalamique mixte. *Revue neurologique*, n° 6, 30 mars 1909, p. 301.

41. ***Étude anatomique d'un quatrième cas de sclérose latérale amyotrophique*** (A propos des localisations motrices corticales). *Revue neurologique*, n° 11, 15 juin 1909, p. 677. En collaboration avec I. Rossi.

42. ***Présentation de pièces provenant de l'autopsie d'un cas de « Dysostose cléido-cranienne héréditaire ».*** *Revue neurologique*, n° 12, 30 juin 1909, p. 815. En collaboration avec P. Ameuille.

43. ***Tumeur de l'hypophyse dans l'acromégalie.*** *Revue neurologique*, n° 12, 30 juin 1909, p. 815. En collaboration avec P. Lecène.

44. ***Techniques des autopsies et des recherches anatomo-pathologiques à l'amphithéâtre*** 1 volume de 432 pages avec 137 figures originales et 4 planches hors texte. Doin, édit., Paris, 1909. En collaboration avec P. Ameuille.

1910

45. ***Les parathyroïdes dans la maladie de Parkinson.*** *Revue neurologique*, n° 5, 15 mars 1910, p. 314; *et Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, n° 3, mai 1910, p. 462. En collaboration avec J. Clunet.

46. ***Présentation d'un parkinsonien traité depuis cinq ans par la « scopolamine ».*** *Revue neurologique*, n° 6, 30 mars 1910, p. 389.

47. ***Infarctus, anévrismes et ruptures du cœur; leur fréquence chez le vieillard.*** *Société médicale des hôpitaux*, 13 mai 1910, p. 577. En collaboration avec P. Ameuille.

48. ***Intégrité des parathyroïdes dans le myxœdème congénital par agénésie du corps thyroïde.*** *Société de biologie*, 14 mai 1910, p. 818 et *Presse médicale*, 21 janvier 1911, n° 6. En collaboration avec Jean Clunet.

49. ***Troubles de la miction et de la défécation consécutifs aux lésions expérimentales du cône terminal ou de la queue de cheval.*** *Société de Biologie*, 4 et 11 avril 1908, p. 608 et 640. *XVIe Congrès international de Médecine* (Budapest), septembre 1909 et *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, n° 2, mars 1910, p. 199.

50. ***Recherche du faisceau de His à l'autopsie.*** *Riforma medica*, n° 17, 1910. En collaboration avec P. Ameuille.

51. ***Étude anatomique, sur coupes sériées, d'un cas d'hémianesthésie par lésion corticale.*** *Revue neurologique*, n° 24, 30 décembre 1910, p. 660. En collaboration avec Ch. Foix.

52. ***Myasthénie grave d'Erb-Goldflam.*** *Revue neurologique*, n° 24, 30 décembre 1910, p. 662. En collaboration avec I. Rossi.

1911

53. ***Un cas de myasthénie grave progressive d'Erb-Goldflam. Étude anatomo-clinique avec présentation de coupes histologiques.*** *Revue neurologique*, n° 3, 15 février 1911, p. 149. En collaboration avec I. Rossi.

54. ***A propos du « Périthéliome ». Revue critique des faits publiés.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 16 janvier 1911, p. 29; 20 mars 1911, p. 143; et *Premier Congrès international de pathologie*, Turin, 1911. En collaboration avec P. Ameuille.

55. ***Un cas de myxœdème franc d'origine syphilitique chez une femme de soixante ans.*** *Revue neurologique*, n° 12, 30 juin 1911, p. 785. En collaboration avec Chatelin.

56. ***Les Glandes à sécrétion interne. Leurs rapports au point de vue de l'anatomie et de la physiologie pathologique.*** *Paris médical*, n° 32, 8 juillet 1911, p. 133.

57. ***Dix cas de pachyméningite hémorragique.*** *Revue neurologique*, n° 13, 15 juillet 1911, p. 62. En collaboration avec le prof. P. Marie et G. Laroche.

58. ***Étude anatomique de deux cas de chiromégalie dans la syringomyélie.*** *Revue neurologique*, n° 13, 15 juillet 1911, p. 65. En collaboration avec J. Lhermitte.

59. ***Essai de classification histologique des tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse.*** *XXIe Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française* (Amiens, 1-8 août 1911). *Revue neurologique*, n° 16, 30 août 1911, p. 275. En collaboration avec J. Clunet.

60. ***Les tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse.*** *Revue neurologique*, n° 17, 15 septembre 1911, p. 313. En collaboration avec J. Clunet.

61. ***Introduction à l'étude histo-pathologique du corps thyroïde (lésions élémentaires).*** *Presse médicale*, n° 94, 25 novembre 1911, p. 969. En collaboration avec J. Clunet.

1912

62. ***Huit nouveaux cas de pachyméningites hémorragiques.*** *Revue neurologique*, n° 3, 15 février 1912, p. 219. En collaboration avec le prof. P. Marie et G. Laroche.

63. ***Les parathyroïdes. Anatomie et physiologie normales et pathologiques.*** *Journal médical français*, 15 mars 1912.

64. ***Sur la différenciation élective des diverses substances grasses dans les processus de désintégration du tissu nerveux. Le corps granuleux dans le ramollissement cérébral.*** *Société de biologie*, 7 juin 1912, p. 853. En collaboration avec G. Laroche.

65. ***Rapport des tumeurs de l'hypophyse avec l'acromégalie.*** I[er] Congrès international des pathologistes. Turin, 2-5 octobre 1911. *Revue neurologique*, n° 12, 30 juin 1912, p. 817.

66. ***Sur la différenciation élective des substances grasses du tissu nerveux normal. Les corps biréfringents.*** *Société de biologie*, 5 juillet 1912, p. 1095. En collaboration avec G. Laroche.

67. ***Étude des graisses dans les corps granuleux.*** *Revue neurologique*, n° 13, 15 juillet 1912, p. 45. En collaboration avec G. Laroche.

68. ***Sur les graisses du tissu nerveux à l'état normal (biréfringence, coloration élective).*** *Revue neurologique*, n° 13, 15 juillet 1912, p. 47. En collaboration avec G. Laroche.

69. ***Quelle place occupent les goitres dans la pathologie du corps thyroïde?*** *Presse médicale*, n° 76, 18 septembre 1912, p. 767.

70. ***Les cholestéatomes.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 18 novembre 1912, p. 192.

1913

71. ***Présentation de sept chiens hypophysectomisés depuis quelques mois.*** *Société de biologie*, n° 24, 28 juin 1913, p. 1386. En collaboration avec J. Camus.

72. ***Sur la reproduction expérimentale des pachyméningites hémorragiques.*** *Société de biologie*, 21 juin 1913, p. 1303. En collaboration avec G. Laroche.

73. ***Sur les réactions cytologiques produites dans les tissus, par les dépôts locaux de cholestérine.*** *Société de biologie*, 5 juillet, p. 18.

74. ***Lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow.*** *Revue neurologique*, n° 13, 15 juillet 1913, p. 1. En collaboration avec J. Clunet.

75. ***Les pachyméningites hémorragiques. Essai de classification anatomique et histologique.*** *Revue neurologique*, n° 15, 30 juillet 1913, p. 126. En collaboration avec le prof. P. Marie et G. Laroche.

76. ***Cavités médullaires et méningites cervicales, étude expérimentale.*** *XVIIe Congrès international de médecine* (Londres, 6-12 août 1913). *Revue neurologique*, n° 18, 30 septembre 1913, p. 354. En collaboration avec J. Camus.

77. ***Les pachyméningites hémorragiques. Étude anatomique, histologique et expérimentale.*** *XVIIe Congrès international de médecine* (Londres, 6-12 août 1913). *Revue neurologique*, n° 18, 30 septembre 1913, p. 355. En collaboration avec P. Marie et G. Laroche.

78. ***Hypophysectomie et polyurie expérimentale.*** *Société de biologie*, n° 34, 29 novembre 1913, p. 483. En collaboration avec J. Camus.

79. ***Polyurie expérimentale par lésions de la base du cerveau. La polyurie dite hypophysaire.*** *Société de biologie*, n° 37, 20 décembre 1913, p. 628. En collaboration avec J. Camus.

80. ***Hypophysectomie et atrophie génitale. Contribution expérimentale à l'étude du syndrome adiposo-génital.*** *Revue neurologique*, n° 24, 30 décembre 1913, p. 770. En collaboration avec J. Camus.

1914

81. ***Polyurie et polydipsie par lésions nerveuses; régulation de la teneur en eau de l'organisme.*** *Société de biologie*, 24 janvier 1914, p. 121. En collaboration avec J. Camus.

82. ***Hypophysectomie et glycosurie expérimentale.*** *Société de biologie*, 21 février 1914, p. 209. En collaboration avec J. Camus.

83. ***Hypophysectomie et glycosurie alimentaire.*** *Société de biologie*, 28 février 1914, p. 344. En collaboration avec J. Camus.

84. ***Cavités médullaires et méningites cervicales.*** Étude expérimentale. *Revue neurologique*, n° 4, 28 février 1914, p. 213. En collaboration avec J. Camus.

85. ***Le corps thyroïde dans la maladie de Basedow.*** *Revue neurologique*, n° 4, 28 février 1914, p. 262. En collaboration avec J. Clunet.

86. ***La glycosurie hypophysaire.*** *Paris médical*, n° 18, 4 avril 1914, p. 431. En collaboration avec J. Camus.

87. ***Polyurie par lésion de la région opto-pédonculaire de la base du cerveau: mécanisme régulateur de la teneur en eau de l'organisme.*** *Société de biologie*, 9 mai 1914, p. 773. En collaboration avec J. Camus.

88. ***Localisation anatomique des lésions de la base du cerveau provoquant la polyurie chez le chien.*** *Société de biologie*, 30 mai 1914, p. 877. En collaboration avec J. Camus.

89. ***Atrophie et sclérose du corps thyroïde dans un cas de rhumatisme chronique déformant.*** *Revue neurologique*, n° 11, 15 juin 1914, p. 779. En collaboration avec L. Cornil.

90. ***Un cas de tumeur de l'hypophyse avec métastases osseuses et ganglionnaires. Absence d'acromégalie.*** *Revue neurologique*, n° 11, 15 juin 1914, p. 783. En collaboration avec P. Masson et Rapin.

92. ***Hyperplasie compensatrice expérimentale du corps thyroïde, chez le chien et le singe.*** *Revue neurologique*, n° 11, 15 juin 1914, p. 792. En collaboration avec J. Clunet.

92. ***Les techniques anatomo-pathologiques du système nerveux. Anatomie macroscopique et histologique.*** Un volume de 255 pages. Masson et Cie, édit., Paris, 1914. En collaboration avec J. Lhermitte.

93. ***Trois cas de tabes sénile.*** *Revue neurologique*, n° 14, 30 juillet 1914, p. 146. En collaboration avec Rapin.

94. ***Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire. Régulation de la teneur en eau de l'organisme.*** *Presse médicale*, n° 54, 8 juillet 1914, p. 517. En collaboration avec J. Camus.

1915

95. ***Syndrome de Brown-Séquard par balle de fusil dans le renflement cervical.*** *Revue neurologique*, n° 15, mars 1915, p. 205.

96. ***Deux cas de section de la moelle par plaie de guerre suivis d'autopsie.*** *Revue neurologique*, n° 15, mars 1915, p. 206.

97. ***Accidents nerveux produits à distance par éclatement d'obus.*** *Revue neurologique*, n° 15, mars 1915, p. 216.

98. ***Note sur le mode de récupération de la sensibilité après suture ou libération des nerfs périphériques pour blessures de guerre.*** *Société de biologie*, 20 mars 1915, p. 151.

99. ***Un cas de syndrome sensitif cortical par blessures de guerre.*** *Revue neurologique*, nos 17 et 18, mai-juin 1915, p. 396. En collaboration avec I. Bertrand.

100. ***Surdi-mutité par éclatement d'obus chez trois zouaves compagnons d'armes.*** *Revue neurologique*, nos 17 et 18, mai-juin 1915, p. 394.

101. ***A propos de quelques troubles nerveux psychiques observés à l'occasion de la guerre (Hystérie, hystéro-traumatisme, simulation).*** *Revue neurologique*, nos 17 et 18, mai-juin 1915, p. 425.

102. ***Sur la possibilité de prévenir la formation des escarres dans les traumatismes de la moelle épinière par blessures de guerre.*** *Bulletin de l'Académie de médecine*, 18 mai 1915. En collaboration avec le prof. P. Marie.

103. ***Plaies des nerfs par blessures de guerre.*** *Revue neurologique*, nos 17 et 18, mai-juin 1915, p. 478.

104. ***Mouvements syncinésiques très prononcés chez un hémiplégique organique par blessures de guerre.*** *Revue neurologique*, nos 17 et 18, mai-juin 1915, p. 492. En collaboration avec Ichlonski.

105. ***Un cas de syringomyélie à début dans les tranchées.*** *Revue neurologique*, n° 19, juillet 1915, p. 587. En collaboration avec Mlle Sévine.

106. ***Paraplégie par traumatisme médullaire.*** *Revue neurologique*, n° 19, juillet 1915, p. 589.

107. ***Un cas de lésion en foyer de la moelle lombaire (hématomyélie par traumatisme rachidien.*** *Revue neurologique*, n°s 23-24, novembre-décembre 1915, p. 987. En collaboration avec Donnet.

108. ***Paralysie du grand Dentelé droit par abaissement forcé de l'épaule.*** *Revue neurologique*, n°s 23-24, novembre-décembre 1915, p. 1012. En collaboration avec Raymond.

109. ***Fausse commotion cérébrale. Bégaiement hystérique.*** *Revue neurologique*, n°s 23-24, novembre-décembre 1915, p. 1099. En collaboration avec J. Boisseau.

110. ***Les sinistroses de guerre. Accidents nerveux par éclatement d'obus à distance.*** *Revue neurologique*, n°s 23-24, novembre 1915, p. 1112. En collaboration avec J. Boisseau.

111. ***Centre neuro-psychiatrique de la X° armée.*** *Revue neurologique*, n°s 23-24, novembre-décembre 1915, p. 1194.

112. ***Un cas de syndrome de la queue de cheval grave, avec volumineuses escarres en voie de guérison au bout de 8 mois 1/2.*** *Revue neurologique*, n°s 23-24, novembre-décembre 1915, p. 1202. En collaboration avec I. Bertrand.

113. ***Régénération de fibres nerveuses spinales dans un cas d'écrasement de la moelle.*** *Bulletin de l'Académie de médecine*, n° 49, séance du 7 décembre 1915, p. 698. — *Annales de médecine*, t. II, n° 6, décembre 1915, p. 621. En collaboration avec J. Lhermitte.

1916

114. ***Reproduction expérimentale des pachyméningites hémorragiques.*** *Revue neurologique*, n° 1, janvier 1916, p. 79. En collaboration avec le prof. P. Marie et G. Laroche.

115. ***Un cas de tumeur du lobe frontal pris cliniquement pour une méningite tuberculeuse.*** *Revue neurologique*, n°s 4-5, avril-mai 1916, p. 610.

116. ***Des complications pleuro-pulmonaires comme facteur de gravité chez les Blessés du crâne et de la moelle par plaie de guerre.*** *Revue neurologique*, n°s 4-5, avril-mai 1916, p. 617.

117. ***Hémiplégie spinale par éclatement d'obus à proximité. Fracture de la VI° cervicale.*** *Revue neurologique*, n°s 4-5, avril-mai 1916, p. 638. En collaboration avec J. Boisseau.

118. ***Un centre de neurologie et de psychiatrie d'armée.*** *Revue neurologique*, n°s 4-5, avril-mai 1916, p. 696. En collaboration avec J. Boisseau.

119. ***Sur la fréquence des complications pleuro-pulmonaires et leur rôle comme facteur de gravité chez les grands blessés nerveux.*** *Presse médicale*, n° 34, 15 juin 1916, p. 266. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, n° 24, 13 juin 1916, p. 722.

120. ***Les troubles névropathiques tardifs consécutifs aux pieds gelés.*** *Société médicale des hôpitaux de Paris*, n°s 19-20, 9 juin 1916, p. 947. En collaboration avec R. Leroux.

121. ***Les accidents nerveux déterminés par la déflagration des explosifs.*** *Paris médical*, n° 36, 2 septembre 1916, p. 185. En collaboration avec J. Boisseau.

122. ***Les psychonévroses de guerre.*** *Annales de médecine*, n° 5, septembre-octobre 1916, p. 525, et n° 6, novembre-décembre 1916, p. 619. En collaboration avec J. Lhermitte.

1917

123. ***Un cas de paraplégie hystérique datant de vingt et un mois, avec gros troubles vaso-moteurs thermiques et sécrétoires des extrémités inférieures.*** *Revue neurologique*, nos 4-5, avril-mai 1917, p. 253.

124. ***Les Psychonévroses de guerre.*** Un volume de 187 pages, avec 13 pl. hors texte. Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1917. En collaboration avec J. Lhermitte (traduit en anglais).

125. ***Résultats de la première semaine de fonctionnement, 26 pithiatiques invétérés guéris.*** *Réunion médico-chirurgicale de la 7e Région*, n° 3, 15 mars 1917. En collaboration avec Boisseau et Ducruet.

126. ***Présentation de quelques pithiatiques invétérés guéris. Deux cas de gros ventres de guerre avec paraplégie. Une plicature particulièrement intense. Un cas de main en col de cygne.*** *Bulletin de la Réunion médico-chirurgicale de la 7e Région*, n° 5, 15 mai 1917. En collaboration avec Boisseau et Ducruet.

127. ***Deux cas de pseudo-commotion labyrinthique par éclatement d'obus à distance. Commotion labyrinthique persévérée, simulée ou suggestionnée.*** *Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 15-16, 17 mai 1917, p. 671. En collaboration avec J. Boisseau.

128. ***La station neurologique de Salins (Jura) après trois mois de fonctionnement (Projections de films cinématographiques).*** *Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 15-16, 17 mai 1917, p. 643. En collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz.

129. ***Sur le pronostic et le traitement des troubles nerveux dits réflexes.*** *Revue neurologique*, n° 6, juin 1917, p. 516. En collaboration avec J. Boisseau.

130. ***Sur l'influence du facteur psychique dans la guérison des accidents psychonévrosiques de guerre.*** *Revue neurologique*, n° 6, juin 1917, p. 545. En collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz.

131. ***Les manœuvres d'élongation du nerf dans le diagnostic des sciatiques médicales.*** *Presse médicale*, n° 49, 6 septembre 1917, p. 586. En collaboration avec L. Cornil et R. Leroux.

132. ***Sur le traitement par la psychothérapie des acro-contractures et des acro-paralysies*** (***à propos de 141 cas de mains figées et de 56 cas de pieds bots varus***). Projections cinématographiques. *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 258. En collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz.

133. ***Deux cas de paralysies dissociées de la branche postérieure du radial, à type de pseudo-griffe cubitale.*** *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 312. En collaboration avec J. Branche.

134. ***Monoplégies brachiales corticales par plaies de guerre.*** *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 382. En collaboration avec J. Branche et L. Cornil.

135. ***La forme hémiplégique de la commotion directe de la moelle cervicale avec lésion de la XIe paire cranienne.*** *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 382. En collaboration avec J. Lhermitte.

136. ***Trois cas de syndrome sympathique cervical par blessure de guerre.*** *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 383. En collaboration avec J. Branche et L. Cornil.

137. ***Différents types de myopathie atrophique progressive.*** *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 386. En collaboration avec Ballivet.

138. ***L'arthrite coxo-fémorale déformante de l'adulte.*** *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 386. En collaboration avec É. Beaujard, G. Caillods et L. Cornil.

139. ***Pseudo-tympanites abdominales hystériques. Les « catiémophrénoses ».*** *Revue neurologique*, nos 10-11-12, octobre-novembre-décembre 1917, p. 387. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, nos 15 16, 11 mai 1917, p. 663.

140. ***Les acro-contractures, les acro-paralysies (Mains figées et pieds bots varus psychonévrosiques.*** *Annales de Médecine*, no 5, sept.-oct. et no 6, nov.-déc. 1917, p. 515. En collaboration avec Boisseau et d'Œlsnitz.

141. ***Travaux pratiques d'anatomie pathologique en 14 séances.*** Un volume de 224 pages avec 106 figures. Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1917 (1re édition). En collaboration avec Ivan Bertrand.

1918

142. ***Les complications des blessures de la moelle épinière.*** *Progrès médical*, no 9, 2 mars 1918, p. 73.

143. ***Deux cas de syndrome sensitif cortical à type monoplégique brachial. « La main sensitive corticale ».*** *Revue neurologique*, nos 3-4, mars-avril 1918, p. 221. En collaboration avec J. Branche.

144. ***Deux cas de commotion spinale directe par luxation vertébrale cervicale. Quadriplégie en voie de guérison; syndrome de Cl. Bernard-Horner.*** *Revue neurologique*, nos 3-4, mars-avril 1918, p. 233. En collaboration avec L. Cornil.

145. ***La lutte prophylactique contre l'hystérie dans la 7e Région durant l'année 1917.*** *Bulletin de la réunion médico-chirurgicale de la 7e région*, 15 mars 1918. *Revue neurologique*, nos 5-6, mai-juin 1918, p. 441. En collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz.

146. ***Gliome cérébral et traumatisme.*** *Revue neurologique*, nos 5-6, mai-juin 1918, p. 491. En collaboration avec L. Cornil.

147. ***Le pronostic des quadriplégies par contusion indirecte de la moelle cervicale.*** *Bulletin de la réunion médico-chirurgicale, de la 7e Région*, no 5, 15 mai 1918, p. 251. *Progrès médical*, no 31, 3 août 1918, p. 263. En collaboration avec L. Cornil.

148. ***Note sur les modifications des réflexes tendineux dans les troubles acromoteurs dits réflexes.*** *Bulletin de la réunion médico-chirurgicale de la 7e région*, no 9, 15 septembre 1918, p. 428 (in *Revue neurologique*, no 11, novembre 1920, p. 1174). En collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz.

149. ***Traitement des plaies des nerfs par greffe nerveuse morte hétéroplastique.*** *Revue neurologique*, nos 11-12, novembre-décembre 1918, p. 331. En collaboration avec A. Reverdin.

150. ***A propos des complications nerveuses observées au cours de l'épidémie de grippe actuelle.*** *Revue neurologique*, nos 11-12, novembre-décembre 1918, p. 334.

151. ***Éléments de prédisposition et causes déterminantes des troubles secondaires de l'hystérie (l'immobilisation ou l'utilisation vicieuse, le terrain circulatoire, l'état***

*mental). **Le syndrome dyskinétique.*** *Presse médicale*, n° 69, 12 décembre 1918, p. 637. En collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz.

152. ***Les blessures de la moelle et de la queue de cheval.*** Un volume de 202 pages avec 12 figures, Masson et Cie, édit., Paris, 1918. En collaboration avec J. Lhermitte.

153. ***Traitement des psychonévroses de guerre.*** Un volume de 191 pages, avec 13 figures, Masson et Cie édit., Paris, 1918. En collaboration avec Boisseau et d'Œlsnitz.

1919

154. ***Section totale de la moelle dorsale par contusion rachidienne (Fracture des apophyses transverses de D. 9, D. 10) avec conservation des réflexes rotulien et achilléen gauches, présence de réflexes d'automatisme médullaire dix-huit mois après le traumatisme.*** *Annales de médecine*, 1919, t. VI, p. 151. *Revue neurologique*, n° 3, mars 1919, p. 207. En collaboration avec M. d'Œlsnitz et L. Cornil.

155. ***Paraplégies corticales sensitivo-motrices avec ataxie consécutives à des blessures de guerre.*** (Étude de 3 cas). *Revue neurologique*, n° 4, avril 1919, p. 311. En collaboration avec M. d'Œlsnitz et L. Cornil.

156. ***Deux nouveaux cas d'hémiplégie spinale par contusion indirecte de la moelle avec atteinte de la IXe paire.*** *Revue neurologique*, n° 4, 3 avril 1919, p. 318. En collaboration avec L. Cornil.

157. ***Monoplégie brachiale sensitive avec ataxie, léger tremblement et attitudes athétosiques consécutives à des injections de vaccin antityphique.*** *Revue neurologique*, n° 5, mai 1919, p. 453. En collaboration avec L. Cornil.

158. ***Syndrome bulbo-médullaire consécutif à une contusion rachidienne cervicale.*** *Revue neurologique*, n° 6, juin 1919, p. 513. En collaboration avec L. Cornil.

159. ***Hémiplégie droite avec aphasie totale et crises épileptiformes post-grippales.*** *Revue neurologique*, n° 7, juillet 1919, p. 587. En collaboration avec L. Cornil.

160. ***Névrite hypertrophique progressive non familiale de l'adulte.*** *Revue neurologique*, n° 7, juillet 1919, p. 590. *Annales de médecine*, 1919, p. 296. En collaboration avec L. Cornil.

161. ***Paralysie du sciatique poplité externe, consécutive à une injection intra-fessière de sels de quinine.*** *Gazette des hôpitaux*, n° 81, 25 décembre 1919, p. 1277. En collaboration avec L. Cornil.

1920

162. ***Sur un cas de tumeur lombaire révélée par une métastase osseuse à type d'hypernéphrome.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 19 janvier 1920, p. 7. En collaboration avec Ch. Villandre et R. Leroux.

163. ***Réflexes cutanés de défense dans la maladie de Friedreich. Présence aux membres inférieurs d'un réflexe croisé d'adduction et de rotation interne.*** *Revue neurologique*, n° 2, février 1920, p. 193. En collaboration avec Lamaze.

164. ***La flexion latérale du tronc; les manœuvres de flexion dorsale et de torsion interne du pied dans le diagnostic des algies sciatiques.*** *La Médecine*, 5 février 1920, p. 290. En collaboration avec L. Cornil.

165. ***Un cas d'épilepsie jacksonienne par encéphalite traumatique.*** *Revue neurologique*, n° 3, mars 1920, p. 269. En collaboration avec L. Cornil et Villandre.

166. ***A propos de la névrite hypertrophique de l'adulte.*** Réponse à M. Dide. *Revue neurologique*, n° 4, avril 1920, p. 353.

167. ***Polyurie expérimentale permanente (diabète insipide).*** *Société de biologie*, 29 mai 1920, p. 764. En collaboration avec J. Camus.

168. ***Diabète insipide expérimental et atrophie génitale.*** *Société de biologie*, 12 juin 1920, p. 901. En collaboration avec J. Camus.

169. ***Polyurie expérimentale permanente et atrophie génitale.*** *Congrès de physiologie de Paris*, 16 au 20 juillet 1920. En collaboration avec J. Camus.

170. ***Procédé clinique pour le dosage de l'albumine dans les liquides pleurétiques et péritonéaux.*** *Société de biologie*, 31 juillet 1920, p. 1200. En collaboration avec E. Peyre.

171. ***Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow.*** *Revue neurologique*, n° 9, septembre 1920, p. 918; *XXIVe Congrès des aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*, Strasbourg, 2-7 août 1920.

172. ***La maladie de Basedow et la guerre. Critique de l'origine émotive du goitre exophtalmique.*** *Presse médicale*, n° 77, 23 octobre 1920. En collaboration avec L. Cornil.

173. ***Sur un nouveau cas de syndrome bulbo-médullaire avec signe d'A. Robertson consécutif à une contusion rachidienne cervicale.*** *Revue neurologique*, n° 11, novembre 1920, p. 1121. En collaboration avec L. Cornil.

174. ***Les acroparalysies et les contractures de guerre sont-elles curables?*** *Rivista di Patologia nervosa e mentale*, novembre-décembre 1918, p. 361; *Revue neurologique*, n° 11, novembre 1920, p. 1173. En collaboration avec J. Boisseau et M. d'Œlsnitz.

175. ***Étude expérimentale des lésions commotionnelles de la moelle épinière.*** *Annales de médecine*, n° 5, novembre 1920, p. 335. En collaboration avec J. Lhermitte et L. Cornil.

176. ***Tumeurs du rein dites hypernéphromes et tumeurs primitives de la surrénale.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, novembre 1920, p. 288. En collaboration avec R. Leroux.

177. ***Maladie de Basedow et goitres basedowifiés.*** *Bulletin médical*, 27 novembre 1920, p. 105. En collaboration avec L. Cornil.

178. ***Le cancer chez les animaux.*** *Annales de médecine*, n° 6, décembre 1920, p. 462. En collaboration avec M. Wolf.

179. ***Syndrome adiposo-génital et polyurie expérimentale.*** *Revue neurologique*, n° 12, décembre 1920, p. 1201. En collaboration avec J. Camus.

180. ***Diabète insipide expérimental et opothérapie hypophysaire.*** *Société de biologie*, 18 décembre 1920, p. 1578. En collaboration avec J. Camus.

181. ***Travaux pratiques d'anatomie pathologique en quatorze séances*** (2e édition, traduite en anglais). Un volume de 240 p., avec 114 figures. En collaboration avec Ivan Bertrand.

1921

182. ***Le cancer expérimental.*** *Annales de médecine*, n° 1, janvier 1921, p. 51 et n° 2, février 1921, p. 130. En collaboration avec M. Wolf.

183. ***Recherches anatomo-pathologiques sur la broncho-pneumonie du vieillard.*** *Société de biologie*, 9 avril 1921, p. 623. En collaboration avec R. Leroux.

184. ***La broncho-pneumonie du vieillard.*** *Annales de médecine*, n° 3, avril 1921, p. 161. En collaboration avec R. Leroux.

185. ***Recherches expérimentales sur la broncho-pneumonie.*** *Société de biologie*, avril 1921, p. 780 et *Annales de médecine*, n° 6, juin 1921, p. 419. En collaboration avec R. Leroux.

186. ***Études bactériologiques et humorales de la broncho-pneumonie du vieillard.*** *Société de biologie*, avril 1921, p. 625. En collaboration avec E. Peyre.

187. ***Maladie de Parkinson et émotion. Étude critique.*** *Revue neurologique*, n° 6, juin 1921, p. 578. En collaboration avec L. Cornil.

188. ***La forme thalamo-striée du syndrome thalamique.*** A propos de deux cas de syndrome thalamique. Origine striée probable de certains troubles moteurs associés : athétose, syntonie d'automatisme, hypertonie fonctionnelle. *Revue neurologique*, n° 6, juin 1921, p. 737. En collaboration avec L. Cornil.

189. ***Chorée persistante, à début brusque et à localisation monoplégique crurale persistante.*** *Revue neurologique*, n° 6, juin 1921, p. 734. En collaboration avec L. Cornil.

190. ***Diagnostic histologique des tumeurs.*** Un volume de 352 pages, avec 129 figures. Masson et Cie, édit., Paris, 1921. En collaboration avec R. Leroux.

1922

191. ***Cancer expérimental du goudron chez la souris blanche.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 1, janvier 1922, p. 8. En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre.

192. ***Statistique de la mortalité par cancer chez le vieillard.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 2, février 1922, p. 69. En collaboration avec R. Leroux.

193. ***Métastases cutanées inguino-pubiennes révélatrices d'une tumeur de la vessie (Présentation de malade).*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 3, mars 1922, p. 141. En collaboration avec P. Ertzbischoff et Fumet.

194. ***Réflexes d'automatisme médullaire apparus au cours d'un syndrome de compression médullaire dans un membre antérieurement atteint de paralysie infantile.*** *Revue neurologique*, n° 3, mars 1922, p. 294. En collaboration avec L. Cornil.

195. ***Diabète insipide par lésion de l'infundibulum.*** *Société de biologie*, 1er avril 1922, p. 719. En collaboration avec J. Camus et A. Legrand.

196. ***Le cancer spontané et le cancer provoqué chez les animaux.*** *Société de pathologie comparée*, 9 mai 1922.

197. ***Hypophysectomie chez le chien et le chat. Technique et résultats de 149 interventions.*** *Société de biologie*, 13 mai 1922, p. 1008. En collaboration avec J. Camus.

198. ***Étude anatomo-pathologique des lésions expérimentales provoquant le syndrome***

polyurique et le syndrome adiposo-génital chez le chien. Société de biologie, 20 mai 1922, p. 1070. En collaboration avec J. Camus et A. Le Grand.

199. ***A propos des épithélio-sarcomes. Discussion de leur interprétation.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 5, mai 1922, p. 296; et *Congrès du cancer*, Strasbourg, 23-24 juillet 1923. En collaboration avec R. Leroux.

200. ***Rapport sur les syndromes hypophysaires (Anatomie et Physiologie pathologiques).*** *IIIe Réunion neurologique internationale annuelle*, 2-3 juin 1922. *Revue neurologique*, n° 6, juin 1922, p. 622. En collaboration avec J. Camus.

201. ***Syndromes polyuriques traités par l'opothérapie hypophysaire.*** *Revue neurologique*, n° 6, juin 1922, p. 770.

202. ***A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col de l'utérus par les rayons X et le radium.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, juin 1922, p. 431; et *Société de biologie*, juin 1922, p. 213. En collaboration avec S. Laborde, R. Leroux et Ed. Peyre.

203. ***Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron.*** *Bulletin de l'Académie de médecine*, juin 1922.

204. ***Le diabète insipide. Son origine infundibulo-tubérienne.*** *Journal médical français*, n° 8, 1922, p. 332. En collaboration avec J. Camus.

205. ***Les fonctions attribuées à l'hypophyse.*** *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 4, 1922, p. 509 et 535. En collaboration avec J. Camus.

206. ***État actuel de nos recherches sur le cancer expérimental du goudron.*** *Conférence sur le cancer expérimental du goudron*, Leenwenhoek-Institut. Amsterdam, 23-25 octobre 1922, t. XI. En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre.

207. ***Le cancer du goudron chez la souris.*** *Presse médicale*, n° 98, 9 décembre 1922. En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre.

208. ***Le problème du cancer.*** *Journal médical français*, n° 11, novembre 1922, p. 453.

209. ***Traitement du cancer du col de l'utérus par le radium. Importance de l'étude du stroma conjonctivo-vasculaire.*** *Revue de chirurgie*, décembre 1922, p. 499. En collaboration avec R. Leroux.

210. ***Le cancer des plantes.*** *Annales de médecine*, n° 1, janvier 1922, p. 75. En collaboration avec M. Wolf.

211. ***A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col de l'utérus par les rayons X et le radium*** (2e note). *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, décembre 1922, p. 586. En collaboration avec S. Laborde, R. Leroux et Ed. Peyre.

212. ***Contribution à l'étude du milieu intracellulaire dans la cellule vivante. Action de certaines substances chimiques sur la cellule cancéreuse.*** *Archives néerlandaises de physiologie de l'homme et des animaux*, t. VII, 1922, p. 562. En collaboration avec M. Wolf.

213. ***Le cancer.*** Article de 404 pages, avec 148 figures originales, *in Nouveau Traité de Médecine*, Masson et Cie, édit., Paris, 1922. En collaboration avec M. Wolf.

1923

214. ***La lutte sociale contre le cancer.*** *Presse médicale*, n° 11, 7 février 1923.

215. ***Tumeur méningée à type glial.*** *Revue neurologique*, n° 3, mars 1923, p. 294. En collaboration avec L. Cornil et R. Leroux.

216. ***Épendymite hémorragique au cours du traitement par les rayons X pénétrants d'un épithélioma de la face.*** *Revue neurologique*, n° 3, mars 1923, p. 298.

217. ***La pénétration du goudron dans le derme de la souris badigeonnée.*** *Société de biologie*, 10 mars 1923, p. 603. En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre.

218. ***A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col de l'utérus par les rayons X et le radium*** (3e note). *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 3, mars 1923, p. 178. En collaboration avec S. Laborde, R. Leroux et Ed. Peyre.

219. ***Le sarcome infectieux des poules.*** *Presse médicale*, n° 34, avril 1923. En collaboration avec M. Wolf.

220. ***A propos de la durée d'irradiation dans la curiethérapie des cancers malpighiens*** (Valeur de l'étude des mitoses et du stroma conjonctif). *Présentation de deux malades. Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 6, juin 1923, p. 467. En collaboration avec S. Laborde et R. Leroux.

221. ***Renseignements tirés de l'étude histologique dans le traitement des épithéliomas malpighiens par les radiations.*** *Congrès du cancer*, Strasbourg, 1923. En collaboration avec S. Laborde et R. Leroux.

222. ***Influence des facteurs d'irritation locale et du siège de l'application dans le cancer du goudron chez la souris.*** *Congrès du cancer*, Strasbourg, juillet 1923. En collaboration avec R. Leroux et E. Peyre.

223. ***Diagnostic histologique et histo-bactériologique de la syphilis.*** *Journal médical français*, n° 8, t. XII, août 1923. En collaboration avec R. Leroux.

224. ***L'immunité dans le cancer.*** *Biologie médicale*, n° 8, 1923. En collaboration avec M. Wolf.

1924

225. ***Un cas d'athétose bilatérale acquise avec crises jacksoniennes à aura visuelle.*** *Revue neurologique*, n° 1, janvier 1924, p. 88. En collaboration avec Mlle G. Lévy.

226. ***Association et dissociation des syndromes infundibulo-tubériens.*** *Revue neurologique*, n° 2, février 1924, p. 266. En collaboration avec J. Camus et J. Gournay.

227. ***Les acquisitions récentes fournies par l'étude expérimentale du cancer.*** *Paris médical*, n° 7, 16 février 1923.

228. ***Myélite tuberculeuse primitive.*** *Progrès médical*, fevrier 1924. En collaboration avec L. Cornil.

229. ***Étude expérimentale du cancer.*** *Presse médicale*, n° 20, 8 mars 1924.

230. ***Le cancer expérimental du goudron chez le lapin. Sur quelques modifications du stroma conjonctif.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 3, mars 1924, p. 164. En collaboration avec R. Leroux et Ed. Peyre.

231. ***L'état actuel du problème du cancer.*** Un vol. de 192 pages avec 19 fig. — Gauthier-Villars, édit. Collection « Science et civilisation ». Paris, 1924.

232. ***Travaux pratiques d'anatomie pathologique en quatorze séances.*** Un vol. de 264 pages, avec 124 figures (3ᵉ édition), Masson et Cⁱᵉ, édit., Paris, 1924. En collaboration avec I. Bertrand.

233. ***L'anatomie pathologique de la maladie de Basedow.*** *Revue de médecine*, n° 5, mai 1924. En collaboration avec R. Huguenin.

234. ***Traitement des tumeurs cérébrales par la radiothérapie.*** *Revue neurologique*, août 1924. En collaboration avec S. Laborde et G. Lévy.

235. ***A propos des métastases dans les cancers irradiés. Statistique basée sur 74 autopsies.*** *Bulletin de l'association française pour l'étude du cancer*, n° 6, juin 1924. En collaboration avec R. Leroux.

TABLE DES MATIÈRES